

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

**RIESGO GENÉTICO Y ENDOFENOTIPOS EN FAMILIAS
CON TRASTORNO BIPOLAR**


José Guzmán Parra

2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José Guzmán Parra

 <http://orcid.org/0000-0002-1463-6435>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

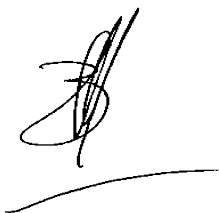
Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Dña Berta Moreno Küstner con DNI 25050534-S, profesora titular/doctora del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Facultad de Psicología de la Universidad de Málaga, y Dña Marcella Rietschel con DNI C86HLFXMT7D, directora científica del Departamento de Epidemiología Genética en Psiquiatría del Instituto Central de Salud Mental de Mannheim de la Universidad de Heidelberg.

Certifican que la tesis titulada "Riesgo genético y endofenotipos en familias con trastorno bipolar" desarrollada por D. José Guzmán Parra con DNI: 74878067A ha sido realizada bajo nuestra dirección y que cumple con los criterios necesarios, y que por tanto autorizan su depósito y defensa pública.

En Málaga, a 14 de Junio de 2017

Fdo.



Dra Berta Moreno Küstner

Profesora Titular

Dpto. Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico.

Facultad de Psicología

Universidad de Málaga

Fdo.



Dra Marcella Rietschel

Directora científica

Departamento de Epidemiología Genética en Psiquiatría

Instituto Central de Salud Mental de Mannheim

Universidad de Heidelberg (Alemania)

TESIS DOCTORAL

**RIESGO GENÉTICO Y ENDOFENOTIPOS EN FAMILIAS
CON TRASTORNO BIPOLAR**

Doctorando:

José Guzmán Parra

Directoras:

Berta Moreno Küstner y Marcella Rietschel

Málaga, 2017

**Le dedico esta Tesis a mi sobrino Daniel, que está
trabajando duro desde muy pronto para aprender**

AGRADECIMIENTOS

Quería agradecer a mis directoras Berta Moreno Küstner y Marcella Rietschel la oportunidad que me han brindado de trabajar con ellas y por su calidez, profesionalidad y apoyo, que he recibido en todo momento de parte de ambas. Ha sido todo un placer y un honor trabajar con ellas.

Gracias sobre todo a Fermín Mayoral, por él comenzó todo este camino para mí, y muchos otros proyectos de investigación en los que estamos inmersos. Espero que sigamos muchos años trabajando juntos y estoy seguro que seguiré aprendiendo de él. También quería agradecer a Fabio Rivas su apoyo y su confianza depositada en mí. A Trinidad Bergero le agradezco su gran apoyo y guía desde que empecé como residente en el hospital. Sin ella no hubiera comenzado esta tesis.

Especial agradecimiento a Jana Strohmaier por su ayuda, y su gran paciencia conmigo, y que ha hecho posible que esta tesis salga adelante gracias a su guía, coordinación y horas compartiendo su trabajo conmigo. Igualmente quería agradecer a Till Andlauer el trabajo realizado para el desarrollo de la puntuación de riesgo genético y a Markus Nöthen y Fabian Streit su colaboración en el proyecto.

No podía olvidar a los compañeros del Hospital Regional Universitario de Málaga sin los cuales no podría haberse realizado esta tesis: Yolanda de Diego, Isabel del Pino, Tatiana Díaz, Elisa Vera, Juan Antonio García, Pedro Ferro, Lourdes, Carmen y Maribel. Y a los compañeros con los que comparto espacio y que me han ayudado y apoyado en todo momento: Carolina Quintero, Yolanda Casado, Pilar Barnenstein, Nicolás Sánchez y Lucía Pérez.

A todas las personas que han participado y que nos han regalado algo tan precioso como su tiempo y su sangre.

Por último quería mostrar mi profundo agradecimiento a toda mi familia. A mis padres y mi hermana especialmente que me han aguantado y me han guiado para que diera lo mejor de mí. Y finalmente quería expresar mi amor a Martyna, mi pareja, que se ha llevado la peor parte de esta Tesis, aguantando mi mal humor, mis dificultades y que estuviera más ocupado de lo que me hubiera gustado, sin ti no hubiera podido conseguirlo, muchas gracias por todo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
2. MARCO TEÓRICO.....	21
2.1 DESCRIPCIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR.....	23
2.2 ANTECEDENTES DE ESTUDIOS GENÉTICOS DEL TRASTORNO BIPOLAR	28
2.2.1 Estudios de ligamiento	28
2.2.2 Estudios de genes candidatos	29
2.2.3 Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)	32
2.3 ESTADO ACTUAL DEL TEMA DE ESTUDIO	36
2.3.1 Puntuaciones de riesgo poligénico	36
2.3.2 Estudio y medida de variables neuropsicológicas o cognitivas en el trastorno bipolar.....	38
2.3.3 Variables neuropsicológicas o cognitivas como endofenotipo del trastorno bipolar	41
2.3.4 Otras variables propuestas como endofenotipos del trastorno bipolar	45
3. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	49
3.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	51
3.2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS	55
4. MÉTODO.....	59
4.1 PRIMER ESTUDIO (1997-2003).....	61
4.1.1 Diseño del primer estudio.....	61
4.1.2 Ámbito del primer estudio.....	62
4.1.3 Selección de la muestra del primer estudio	62
4.1.4 Instrumentos y variables del primer estudio.....	68
4.1.5 Procedimiento del primer estudio.....	72
4.1.6 Consideraciones éticas del primer estudio	72

4.1.7	Análisis estadísticos del primer estudio	72
4.2	SEGUNDO ESTUDIO (2013-2016).....	74
4.2.1	Diseño del segundo estudio	74
4.2.2	Ámbito del segundo estudio	74
4.2.3	Selección de la muestra del segundo estudio.....	75
4.2.4	Instrumentos y variables del segundo estudio	77
4.2.5	Procedimiento del segundo estudio	87
4.2.6	Consideraciones éticas del segundo estudio.....	88
4.2.7	Análisis estadísticos del segundo estudio.....	89
4.3	CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO.....	90
5.	RESULTADOS.....	91
5.1	RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO	93
5.1.1	Descripción de la muestra inicial	93
5.1.2	Primer objetivo. Resultados de la comparación en las variables clínicas y psicopatológicas entre participantes con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor recurrente.....	96
5.1.3	Segundo objetivo. Poder predictivo diagnóstico de la puntuación de riesgo genético.	100
5.2	RESULTADOS DEL SEGUNDO ESTUDIO	107
5.2.1	Descripción de la muestra del segundo estudio.....	107
5.2.2	Tercer objetivo (primera parte). Resultados de la comparación entre variables neuropsicológicas entre participantes con trastorno bipolar, los familiares de primer grado y grupo control.	107
5.2.3	Tercer Objetivo (segunda parte). Resultados de la comparación de variables psicopatológicas y clínicas de interés entre participantes con trastorno bipolar, familiares de primer grado y grupo control.	110

5.2.4 Cuarto objetivo (primera parte). Descripción de la muestra de estudio y relación entre puntuación de riesgo genético del trastorno bipolar y variables neuropsicológicas.	112
5.2.5 Cuarto objetivo (segunda parte). Relación entre puntuación de riesgo y otras variables clínicas de interés.	114
6. DISCUSIÓN	117
6.1 DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PSICOPATOLÓGICAS ENTRE TRASTORNO BIPOLAR Y TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RECURRENTE.	120
6.2 PODER PREDICTIVO DIAGNÓSTICO DE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO PARA EL TRASTORNO BIPOLAR, ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO DEPRESIVO.	122
6.3 RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE PARTICIPANTES CON TRASTORNO BIPOLAR, LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO Y GRUPO CONTROL.	125
6.4 RELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO PARA TRASTORNO BIPOLAR Y VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS, PSICOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS.	127
6.5 LIMITACIONES	131
6.6 FUTUROS ESTUDIOS Y APLICABILIDAD CLÍNICA	133
7. CONCLUSIONES	135
BIBLIOGRAFÍA	139
GLOSARIO	179
ANEXO: artículo “El estudio Andalusian Bipolar Family (ABiF): protocolo y descripción de la muestra” aceptado en la Revista de Psiquiatría y Salud Mental	181

1.INTRODUCCIÓN

Esta Tesis Doctoral forma parte de una investigación colaborativa denominada *The Andalusian Bipolar Family Study (ABiF)* entre, por un lado, el Departamento de Epidemiología y Psiquiatría Genética del Instituto Central de Salud Mental de Mannheim y el Instituto de Genética Humana de Bonn (Alemania); y por otro lado, la Unidad de Gestión Clínica Salud Mental del Hospital Regional Universitario de Málaga y el Grupo de Investigación de Salud Mental del Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA) y que fue iniciada en 1997. A lo largo del estudio se han reclutado en Andalucía, 100 pedigríes de familias con miembros afectados y no afectados de trastorno bipolar (TB). Los datos obtenidos de estas familias han sido utilizados para numerosos estudios clínicos y genéticos (de ligamiento y de asociación) y cuyos resultados se han publicado en revistas científicas de elevado prestigio (Abou Jamra et al., 2007; Cichon et al., 2011; Collins et al., 2013; Cordes et al., 2009; Forstner et al., 2015; Hamshere et al., 2009; Mühleisen et al., 2014; Schumacher et al., 2005). Entre los resultados a destacar en estudios previos se encuentra el haber encontrado evidencia de ligamiento para un locus susceptible en el cromosoma 1p35-p36 y también para el locus de riesgo en el cromosoma 6q21-q24 (Schumacher et al., 2005), también se encontró evidencia de ligamiento para la región pseudoautosómica 1 Xp22,3 / Yp11,3 (Flaquer et al., 2010) y usando una aproximación por covarianza, se halló ligamiento nominal para una muestra de pacientes con TB con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo en las regiones 1q32,3, 7p13, y 20q13,31 (Hamshere et al., 2009). Así mismo, en uno de los estudios más amplio de ligamiento genético en trastorno bipolar (TB), en el que se analizó la interacción entre diferentes *loci* genéticos, y en el que se emplearon familias de diferentes países (España, Rumanía y Bulgaria), incluidos algunas estudiadas en esta Tesis Doctoral, se encontró evidencia de epistaxis genética entre las regiones de los cromosomas 6q y 2q (Abou Jamra et al., 2007).

La actual fase del proyecto *ABiF* forma parte de una nueva iniciativa iniciada en 2013, que quiere estudiar en profundidad, con una evaluación más exhaustiva, a estas familias ampliamente afectadas de TB y otros trastornos afectivos y conseguir mejorar el conocimiento de las bases genéticas implicados en el TB y estudiar su relación con otras variables de interés.

El proyecto *ABiF* se inició a partir de la identificación de una paciente con TB de origen andaluz, ingresada en el departamento de psiquiatría de la Universidad de Düsseldorf, Alemania, que informó de múltiples miembros familiares afectados por dicho trastorno. En vista del potencial valor de este pedigrí para posibles estudios genéticos, su neurólogo Georg Auburger se puso en contacto con los genetistas psiquiátricos Peter Propping y Markus M Nöthen del Instituto de Genética Humana de Bonn. Junto con la psiquiatra de nacionalidad alemana Marcella Rietschel, del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Bonn (actualmente en el Departamento de Psiquiatría Genética de Mannheim, de la Universidad de Heidelberg), se inició una colaboración con los psiquiatras Fabio Rivas y Fermín Mayoral del Hospital Regional Universitario de Málaga. El objetivo de esta colaboración fue identificar el máximo número de familias múltiples con varios casos de este trastorno en la provincia de Málaga. Posteriormente la colaboración fue ampliada a las unidades de salud mental de otros 6 hospitales andaluces: el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba; el Hospital Provincial de Jaén; el Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz); el Hospital de Puerto Real (Cádiz); el Hospital Punta Europa de Algeciras (Cádiz); y el Hospital Universitario San Cecilio (Granada).

En los últimos años y gracias a los avances tecnológicos, existe la posibilidad de realizar una secuenciación completa del genoma y la aplicación de técnicas avanzadas de biología molecular. En vista del potencial de estas familias para futuros estudios y

para el descubrimiento de variantes genéticas raras, en 2013 se retomó la evaluación y la recogida de muestras sanguíneas de estas familias.

El doctorando José Guzmán Parra ha tenido un papel activo en el diseño de la segunda fase del proyecto (desde el año 2013), en la preparación del mismo y en las acciones requeridas para su financiación. Así mismo, el doctorando ha realizado el reclutamiento y todas las evaluaciones completas de las familias en esta nueva fase del proyecto y que han sido utilizadas en esta Tesis Doctoral. Finalmente ha sido responsable de una parte de los análisis estadísticos realizados y de la interpretación de los resultados. Además, el doctorando ha sido el responsable del proyecto actual en el Hospital Regional Universitario de Málaga, siendo el encargado de la coordinación con el Departamento de Psiquiatría Genética del Instituto Central de Salud Mental de Mannheim y el Instituto de Genética Humana de Bonn. Recientemente ha realizado en Departamento de Psiquiatría Genética del Instituto Central de Salud Mental de Mannheim una estancia de investigación de tres meses de duración.

Esta nueva fase de la investigación ha sido financiada por el Ministerio Federal Alemán de Educación e Investigación (BMBF) dentro del contexto de la *German National Genome Research Network plus* (NGFNplus; proyecto FKZ 01GS08152); y la *Integrated Genome Research Network* (IG) *MooDS* (proyecto 01GS08144 y proyecto 01GS08147); y la red integrada *IntegraMent* (proyecto BMBF01ZX1314G), bajo los auspicios del *e:Med Programme*. También ha sido financiado por la Junta de Andalucía mediante un contrato de refuerzo para investigación de larga duración (Acción B; código s0180).

Esta Tesis Doctoral tiene como principal objetivo estudiar las características diferenciales clínicas y psicopatológicas del TB en una muestra de familias con múltiples casos y el estudio de la relación entre una puntuación genética de riesgo de

TB y diferentes variables cognitivas y clínicas que están consideradas como posibles endofenotipos del trastorno y que pueden ayudar a comprender las complejas relaciones entre la vulnerabilidad genética y el desarrollo de este trastorno.

El marco teórico pretende dar una visión general del TB, los estudios genéticos realizados hasta el momento y los resultados más relevantes de estos, así como, los estudios más importantes que han utilizado puntuaciones de riesgo genético para el TB hasta el momento, y también, los resultados sobre posibles endofenotipos del TB.

La parte empírica se divide en dos estudios que se realizaron en dos momentos temporales distintos y con metodologías diferentes: la fase de campo del primer estudio comenzó en 1997 y terminó en 2003 y la fase de campo del segundo estudio comenzó en 2013 y se prolongó hasta principios del 2016. Para cada uno de estos dos estudios se especifican los objetivos, la metodología, los resultados, la discusión sobre los mismos y se termina exponiendo las conclusiones de la investigación en función de los objetivos. Por último, se detallan las referencias bibliográficas consultadas y el anexo con el artículo publicado en la Revista de Psiquiatría y Salud Mental sobre el protocolo y descripción de la muestra de estudio.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DESCRIPCIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar (TB) se caracteriza por cambios de humor aberrantes y severos en períodos alternos de manía y depresión. Los síntomas básicos de los episodios maniacos (según DSM IV) son el humor elevado o la irritabilidad y/o el aumento de energía al menos durante una semana, y los síntomas asociados (al menos 3 en total y 4 si el estado de ánimo es irritable) son aumento de autoestima, menor necesidad de sueño, distractibilidad, agitación motriz, aumento del habla, fuga de ideas y la participación en actividades con alta probabilidad de potenciales consecuencias negativas (compras descontroladas, actividades sexuales, inversiones alocadas, etc.). Por otro lado, los síntomas básicos de los episodios depresivos (según DSM IV) son la tristeza y/o la anhedonia por al menos dos semanas, y los síntomas asociados (al menos 5 en total) son la pérdida o el aumento de peso, el insomnio o la hipersomnia, la agitación o retardo psicomotor, la falta de energía o fatiga, los pensamientos exagerados de culpa o la incapacidad para decidir, la dificultad para pensar o concentrarse y los pensamientos de muerte o suicidio. Existen dos tipos de diagnósticos, el trastorno bipolar tipo I (TBI) y el trastorno bipolar tipo II (TBII), caracterizándose el tipo II por la presencia de episodios hipomaniacos. Los episodios hipomaniacos se diferencian de los episodios maniacos en la duración, siendo los hipomaniacos de una duración menor, comprendida entre 4 días y una semana. También existe el trastorno bipolar no especificado (TBNE) que se diagnostica cuando existen síntomas maniacos o hipomaniacos clínicamente significativos, pero no se cumplen todos los criterios para diagnosticar un episodio maniaco o hipomaniaco. Otros trastornos asociados con el trastorno bipolar son la ciclotimia y el trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (TEB). La ciclotimia consiste una forma leve del TB que ocurre al menos durante dos años. En cuanto al TEB existen periodos independientes de las alteraciones del estado de ánimo

en los cuales se cumple el criterio *A* para la esquizofrenia (dos síntomas durante al menos 1 mes de entre: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y síntomas negativos). No obstante, predominan los síntomas afectivos y alguna vez durante el curso del trastorno se han cumplido criterios para al menos un episodio maniaco o hipomaniaco (según DSM IV; American Psychiatric Association, 2013).

El TB es un trastorno mental común, con una prevalencia entre el 0,5-1,5% en todas las poblaciones humanas y supone altos costes, tanto en términos de morbilidad como de mortalidad (Hayes, Miles, Walters, King, & Osborn, 2015). Una de las consecuencias más trágicas del TB es el suicidio, con porcentajes de intentos de suicidio de entre el 25% y el 50% según las muestras estudiadas (Hawton, Sutton, Haw, Sinclair, & Harriss, 2005; Jamison, 2000) y de suicidios consumados de entre el 11% y el 19% (Abreu, Lafer, Baca-Garcia, & Oquendo, 2009; Costa et al., 2015). También existe un elevado riesgo de otras consecuencias negativas como, por ejemplo, muerte prematura independientemente del suicidio (Kessing, Vradi, McIntyre, & Andersen, 2015; Miller & Bauer, 2014), déficits cognitivos (Chen et al., 2015; Qian, Hu, Wan, Li, Wu & Ren, 2013), problemas de salud física (Crump, Sundquist, Winkleby, & Sundquist, 2013a; Goldstein, Schaffer, Wang, & Blanco, 2015), reducción de la capacidad para trabajar (Carlborg, Ferntoft, Thuresson, & Bodegard, 2015), menores ingresos económicos (Shippee et al., 2011), dificultades de adaptación social (Morris et al., 2013), muerte accidental (Crump, Sundquist, Winkleby, & Sundquist, 2013b) y criminalidad (Daff & Thomas, 2014; Webb, Lichtenstein, Larsson, Geddes, & Fazel, 2014).

Una de las complejidades del TB, y que tiene consecuencias en lo que respecta al pronóstico del mismo, es la dificultad que entraña el diagnóstico temprano, ya que una gran parte de aquellos que son diagnosticados con un TB comienzan el trastorno

con un episodio depresivo y son diagnosticados, por tanto, con un trastorno depresivo mayor. Sin embargo, el tratamiento y manejo de estas dos condiciones son diferentes y un diagnóstico y tratamiento temprano pueden suponer una mejora a largo plazo en el curso del trastorno. Varias características se han asociado con la depresión bipolar: 1) una edad de inicio más temprana (Angst et al., 2013; Moreno et al., 2012; Parker, Fletcher, McCraw, Futeran, & Hong, 2013; Alessandro Serretti, Mandelli, Lattuada, Cusin, & Smeraldi, 2002; Tondo, Visioli, Preti, & Baldessarini, 2014; Xiang et al., 2013), 2) mayor probabilidad de hospitalizaciones psiquiátricas (Angst et al., 2013; Mitchell et al., 2001; Moreno et al., 2012; Serretti et al., 2002), 3) mayor deterioro en el funcionamiento social y laboral (Moreno et al., 2012), 4) mayor número de episodios depresivos (Angst et al., 2013; Forty et al., 2008; Mitchell et al., 2011; Serretti et al., 2002; Tondo et al., 2014; Xiang et al., 2013), 5) episodios depresivos más cortos (Angst et al., 2013; Forty et al., 2008; Parker et al., 2013), y 6) personalidad ciclotímica (Tondo et al., 2014). Por otro lado, entre los síntomas depresivos que se dan con más frecuencia en la depresión bipolar están: los pensamientos de muerte y suicidio y la conducta suicida (Bottlender, Jäger, Strauß, & Möller, 2000; Tondo et al., 2014; Xiang et al., 2013), los síntomas psicóticos (Forty et al., 2008; Mitchell et al., 2001; Serretti et al., 2002; Xiang et al., 2013), el despertar temprano (Mitchell et al., 2011), el enlentecimiento psicomotor (Mitchell et al., 2001; Mitchell et al., 2011; Parker, Roy, Wilhelm, Mitchell, & Hadzi-Pavlovic, 2000; Serretti et al., 2002) y, en general, los síntomas depresivos atípicos y melancólicos (Mitchell et al., 2001). En nuestro conocimiento, el único estudio que ha utilizado familias múltiples con TB para este propósito es el de Mitchell et al. (2011) y encontraron que la depresión bipolar se caracterizó por mayor enlentecimiento psicomotor, dificultad de concentración,

despertar temprano, empeoramiento durante las mañanas y mayor presencia de síntomas psicóticos.

También el TB es comórbido frecuentemente con otros trastornos mentales, principalmente con el abuso y dependencia de drogas y alcohol (Krishnan, 2005), los trastornos de ansiedad (McElroy et al., 2001), los trastornos de la conducta alimentaria (Álvarez Ruíz & Gutiérrez-Rojas, 2014) y los trastornos de personalidad (Latalova, Prasko, Kamaradova, Sedlackova, & Ociskova, 2013). Así mismo, el TB se relaciona con ciertas variables conductuales y de personalidad como la impulsividad (Powers et al., 2013) y el neuroticismo (Jabben et al., 2012), entre otras. También se han hallado varios déficits neuropsicológicos asociados con el trastorno, principalmente relacionados con las áreas del aprendizaje y memoria verbal, la memoria visual, las funciones ejecutivas y la atención (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Bourne et al., 2013).

En cuanto a la etiología, existen factores ambientales que se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar el trastorno, como la separación de los padres durante la infancia (Paksarian, Eaton, Mortensen, Merikangas, & Pedersen, 2015), un apego inseguro en la infancia (Harnic et al., 2014; Morriss, van der Gucht, Lancaster, & Bentall, 2009), dificultades en las relaciones sociales (Greenberg, Rosenblum, McInnis, & Muzik, 2014), el haber sufrido abuso sexual (Maniglio, 2013), el maltrato en la infancia (Sala, Goldstein, Wang, & Blanco, 2014), eventos traumáticos (Gershon, Johnson, & Miller, 2013), un mayor número de eventos vitales estresantes (El Kissi et al., 2013), complicaciones obstétricas, etc. También se han encontrado factores de tipo biológico relacionados con el TB como niveles elevados de citoquinas (Anderson & Maes, 2015) y la alteración de los ritmos circadianos (Soreca, 2014).

No obstante, se sabe que el TB tiene un importante componente genético en su etiología, dada la evidencia proporcionada por los estudios familiares, que han mostrado

que la concordancia entre gemelos homocigóticos está entre el 40% y el 70% y entre el 5% y el 10% para familiares de primer grado (Craddock & Sklar, 2013). Se estima que los factores genéticos explican aproximadamente entre el 60% y el 80% de la varianza en el desarrollo de los trastornos afectivos bipolares, aunque los factores ambientales median y moderan el surgimiento y el curso del trastorno. El mecanismo de transmisión del TB no es conocido aún, pero se sabe que no sigue un patrón simple mendeliano, asociado a las alteraciones de un gen o genes o la presencia de raras variaciones alélicas con alta expresividad que predigan la aparición de la enfermedad. Más bien hay que considerar al TB como una enfermedad compleja, como la diabetes, la hipertensión o la esquizofrenia, en las que existe una susceptibilidad poligénica en las que hay múltiples alelos con distinta potencia y frecuencia (Wang, Barratt, Clayton, & Todd, 2005). Además de la variabilidad en las bases de los polimorfismos de los genes implicados, otros mecanismos también influyen en la transmisión de la enfermedad, como el número de copias variantes, mutaciones, variaciones del ADN mitocondrial o factores epigenéticos (McCarroll & Altshuler, 2007). En la mayoría de enfermedades, el conocimiento de las bases moleculares ha demostrado ser la información más relevante necesaria para identificar y validar dianas de fármacos y descubrir biomarcadores.

2.2 ANTECEDENTES DE ESTUDIOS GENÉTICOS DEL TRASTORNO BIPOLAR

2.2.1 Estudios de ligamiento

Durante los primeros años los estudios de ligamiento genético (*linkage studies*) han sido los únicos disponibles para el estudio de las bases genéticas de este trastorno mental. Los estudios de ligamiento genético se realizan en familias y estudian la co-segregación de un rasgo mediante marcadores genéticos analizados en cada pedigrí familiar. Estos estudios son óptimos para la detección de variantes relativamente raras con elevada penetrancia.

Los estudios de ligamiento han hallado diferentes regiones que pueden albergar lugares o *loci* de riesgo incluyendo regiones en 3p, 4q, 7q, 6q, 9q, 10p, 12q, 13q, 16p, 18p, 21q, 22q y Xq (Nurnberger & Foroud, 2000; Vassos et al., 2012; Xu et al., 2011). En uno de los estudios más amplios realizado hasta la fecha, con 972 familias con múltiples afectados, se encontraron dos regiones situadas en 6q21 y 9q21 asociadas nominalmente con el TB, pero tras las correcciones por múltiples comparaciones no mantuvieron la significación ninguna de estas regiones (Badner et al., 2012).

Desafortunadamente, el paradigma de ligamiento no ha conducido a identificaciones inequívocas de *loci* cromosómicos relacionadas con el TB. Incluso si los efectos genéticos con alta penetrancia existen en familias individuales, el grado en que las familias los comparten puede ser demasiado pequeño para permitir replicaciones de los hallazgos de ligamiento entre las diferentes muestras. No obstante, los estudios de ligamiento aportan una información muy valiosa para futuros estudios, en los cuales se realizarán genotipados más exhaustivos, señalando posibles regiones y

genes implicados en el trastorno que cuentan con las puntuaciones más elevadas ($LOD > 2$) y las cifras más cercanas a la significación.

Estos resultados aportan evidencia de que en el trastorno bipolar, como en otras enfermedades complejas, 1) estarían actuando variantes comunes con pequeños efectos que ya han sido, al menos en parte, detectados y replicados en estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y, por otro lado, 2) que el hecho de que las variantes raras con mayores efectos no se detecten en los estudios de ligamiento se deba, probablemente, a la heterogeneidad no alélica o de locus, es decir, que diferentes *loci* genéticos dan lugar a las mismas alteraciones. Esta última hipótesis sería compatible con los resultados inconsistentes hallados en los últimos 20 años en los estudios de ligamiento. En la actualidad se está recobrando el interés por el estudio de las variantes raras, dado que las variantes comunes solo explican una parte de la varianza del trastorno. Mientras que probablemente haya acabado la época en que se estudiaban múltiples familias con el paradigma de ligamiento, el estudio de amplios pedigríes en detalle sigue siendo útil para el avance del conocimiento genético de la enfermedad.

2.2.2 Estudios de genes candidatos

Anteriormente a la época de apogeo de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), hubo un gran impulso de los estudios de asociación de genes candidatos, principalmente a finales de los 90 y principios del 2000. Estos estudios se han basado en análisis previos de ligamiento que indicaron zonas cromosómicas de riesgo y, sobre todo, en el conocimiento de las bases biológicas subyacentes de los trastornos mentales. Este conocimiento se ha basado en los efectos producidos por los fármacos y en el conocimiento de los diferentes sistemas de neurotransmisión cerebral. Los estudios de genes candidatos analizan si un determinado alelo perteneciente a un

gen seleccionado a priori está asociado con el trastorno que se está estudiando. Con respecto al TB, entre los genes más estudiados están el gen del transportador de la serotonina (*SLC6A4*), el gen del receptor 2A de la serotonina (*HTR2A*), el gen del receptor de la dopamina D3 (*DRD3*) y el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) (Seifuddin et al., 2012) y también se ha encontrado resultados positivos en otros genes como el del receptor ionotrópico del glutamato N-methyl-D-aspartato (*GRIN2B*) (Martucci et al., 2006), el del receptor activado por el proliferador de peroxisomas delta (*PPARD*) (Zandi et al., 2008), el de la Neuregulin1 (*NRG1*) (Georgieva et al., 2008), y el de la Catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) (Burdick et al., 2007). En un reciente metaanálisis (Seifuddin et al., 2012) sobre estudios de asociación con genes candidatos, fueron asociados cuatro genes con el TB, alcanzando una significación nominal ($p < 0,05$): el gen *BDNF* que está implicado en la diferenciación, crecimiento, conectividad y reparación neuronal y que juega un papel importante en la memoria a largo plazo, el aprendizaje y el pensamiento complejo; el gen del receptor de la dopamina D4 (*DRD4*), estando implicada la dopamina en funciones como el humor, la motivación, la actividad motora, la atención y el sueño entre otros; el gen del Triptofano-Hidroxilasa (*TPHI*) implicado en la síntesis de la serotonina, cuyo sistema tiene un papel preponderante en la regulación del humor y otras funciones básicas, y el gen del activador de la D-aminoácido oxidasa (*DAOA*) siendo ésta una proteína reguladora de la D-serina, un potente co-agonista del neurotransmisor N-methyl-D-aspartato (NMDA) implicado en el sistema glutaminérgico y que juega un papel destacado en la memoria y el aprendizaje. No obstante, estos resultados no continuaron siendo significativos una vez corregidos por las múltiples comparaciones de genes realizadas en el metaanálisis. Aunque esta corrección puede ser muy conservadora, el hecho de que en los actuales GWAS, con

muestras muy amplias, no se haya encontrado significación siquiera nominal con estos genes candidatos hace más inconsistentes y poco prometedores los estudios con genes candidatos y cobra peso la hipótesis de que los hallazgos encontrados han podido ser debidos al azar. Además el sesgo de publicación, que favorece que aparezcan más resultados publicados positivos que negativos hace que incluso existiendo más estudios con resultados positivos, esto no implique resultados concluyentes (McCarroll, Feng, & Hyman, 2014). Esto puede indicar que la comprensión biológica y los modelos etiológicos del TB no son todavía adecuados como para seleccionar genes candidatos. Otra posibilidad podría ser que estos genes pudieran interactuar o moderar la acción de determinados sucesos ambientales y estresores, lo que explicaría que en los GWAS no aparezca ninguna relación significativa y la gran inconsistencia entre estudios, que podría deberse a las diferentes muestras utilizadas y a que no se tengan en cuenta variables ambientales. Así, por ejemplo, hay evidencia de que la región promotora del gen transportador de la serotonina está relacionada con la sensibilidad al estrés (Caspi, Hariri, Holmes, Uher, & Moffitt, 2010), y una evidencia moderada en estudios de metilación de ADN sobre factores epigenéticos que afectan la expresión de genes relacionados con los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y glutamaérgicos (Teroganova, Girshkin, Suter, & Green, 2016). También es escaso el conocimiento sobre posibles sinergias entre varios *loci* genéticos y su relación con variables ambientales. Aunque, por ejemplo, un reciente estudio ha replicado el hallazgo referente a que la presencia de dos alelos en los polimorfismos *SERT 5-HTTLPR* y *BDNF Val66Met* producen más riesgo de depresión si ha existido una historia de maltrato en la infancia (Gutiérrez et al., 2015). Estos resultados, pues, no significan que estos genes candidatos deban ser descartados, ya que también podrían estar influyendo mediante la presencia de raras variantes u otras variantes que los GWAS no detectan y, además,

existen estudios de otro tipo que apoyan la implicación de los sistemas dopaminérgicos (van Enkhuizen et al., 2014; Zhao et al., 2015), serotoninérgicos (Gao et al., 2015; Jukic et al., 2015) y glutamatergicos (de Bartolomeis, Buonaguro, Iasevoli, & Tomasetti, 2014) en el TB y otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia. No obstante, como hemos señalado la falta de replicación en estudios más extensos y la inconsistencia de alguno de sus resultados han restado la importancia conferida inicialmente a estos genes candidatos (McCarroll et al., 2014).

2.2.3 Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

El desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías de secuenciación ha permitido genotipar simultáneamente cientos de miles de polimorfismos (SNPs) y obtener información de amplias regiones del genoma dando paso a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Junto con la mejora del conocimiento gracias al proyecto genoma humano y a la utilización de amplias muestras, esta estrategia ha conducido a una proliferación de estudios y de datos prometedores (Cichon et al., 2009). Este tipo de estudio es óptimo para detectar variantes comunes que confieren riesgos pequeños, aunque es menos adecuado para detectar variantes raras con amplios efectos. En el año 2008 apareció uno de los primeros GWAS con una muestra de 1.233 casos y 1.439 controles con la principal asociación positiva con un valor de p de $1,5 \times 10^{-8}$ para el gen del Diacilglicerol kinasa eta (*DGKD*) que codifica una enzima implicada en la regulación de las concentraciones intracelulares de diacilglicerol y ácido fosfatídico, siendo una proteína clave en la vía sensible al litio del fosfatidilinositol (Baum et al., 2008). No obstante, este gen no fue posteriormente replicado en otros estudios de amplia asociación con poblaciones más amplias. Otro GWAS en población

británica con 1.868 casos y 2.938 controles realizado por el *Wellcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC) encontró una región en el cromosoma 16p12 ($P=6,3 \times 10^{-8}$) asociada con el trastorno (Burton et al., 2007). Sklar et al. (2008) realizaron un GWAS (estudio STEP_UCL) con 1.461 casos y 2.008 controles y encontraron un resultado consistente en el gen *MYO5B* (myosin 5B) ($p= 1,7 \times 10^{-7}$). Comparando los dos estudios anteriores (WTCCC y STEP_UCL) la región *CACNA1C* mostró el resultado más consistente. Posteriormente un estudio, que añadió una muestra (estudio ED-DUB-STEP2) de 1.098 individuos con trastorno bipolar y 1.267 controles a los estudios WTCCC y STEP_UCL, encontró la región *ANK3* y el gen *CACNA1C* implicados en el TB (Ferreira et al., 2008). Estos genes están implicados en el adecuado funcionamiento del sistema nervioso y en concreto en la regulación de los canales de sodio y calcio respectivamente, los cuales regulan la entrada y salida de iones en la célula y el intercambio de señales entre ellas. Además existen varios estudios que asocian la variante de riesgo del gen *CACNA1C* y *ANK3* con alteraciones del funcionamiento cerebral y anomalías en los volúmenes en regiones cerebrales y de la densidad de materia gris en poblaciones sanas (Gurung & Prata, 2015). En otro GWAS (Cichon et al., 2011), en el que participó nuestro grupo de investigación, con una muestra conjunta de 8.441 pacientes y 35.362 controles, se encontró significación estadística para el gen *NCAN* con una $p = 2,14 \times 10^{-9}$ (OR = 1,17). El gen *NCAN* codifica una matriz extracelular glicoproteica que se cree tiene un papel importante en la migración y adhesión celular. En este trabajo se probó que la expresión de este gen en ratones estaba localizada en regiones corticales y el hipocampo, también implicadas en el TB en estudios de neuroimagen y post mortem (Frey et al., 2007). En el estudio de asociación realizado por el *Psychiatric Genetic Consortium of Bipolar Disorder Working Group* (PGC-BD) a través del análisis combinado sobre 11.974 casos y 51.792

controles (con muestras solapadas de los anteriores estudios) se confirmó una asociación significativa con el gen *CACNA1C* y se identificó una nueva variante en una proteína codificada por el gen *ODZ4* (Sklar et al., 2011). El gen *ODZ4* está implicado en el desarrollo neuronal y en la adecuada conexión del sistema nervioso central. En otro estudio de amplia asociación reciente con 9.747 pacientes 14.278 controles, en el que también ha colaborado nuestro grupo de investigación, se han replicado los *loci* de riesgo *ANK3*, *ODZ4* y *TRANK1* y se han encontrado dos nuevos *loci* junto al gen *ADCY2* y en una región entre *MIR2113* y *POU3F2* (Mühleisen et al., 2014).

Como en el caso de otras enfermedades complejas, a medida que van realizándose estudios más amplios, van apareciendo nuevas variantes de *loci* comunes y muy extendidos en la población, que van incrementando el poder de significación de dichas variantes y confirmando el carácter poligénico del trastorno. Al haber encontrado solapamientos entre los resultados de diferentes estudios de asociación en distintas enfermedades mentales y poder realizar estudios más amplios combinando muestras independientes, en el año 2007, se creó el *Psychiatric Genetic Consortium* (PGC) que permitió el análisis conjunto de trastornos como el autismo, el trastorno por déficit de atención, el TB, la depresión mayor y la esquizofrenia (Cichon et al., 2009). A partir de varios estudios se deduce que existe un solapamiento genético entre la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor recurrente (TDMR), compartiendo los trastornos mencionados algunas variantes comunes de riesgo (Andreassen et al., 2013; Hong Lee et al., 2013).

La estrategia actualmente más prometedora para analizar los resultados de los estudios amplios de asociación es la de analizar los grupos de genes codificadores de funciones biológicas concretas (*pathways analysis*) que regulan la expresión de vías o sistemas específicos como ha sido el caso del gen regulador de las diferentes

subunidades de los canales de calcio *CACNA1C*, *CACNA1D* y *CACNB3* y que desempeñan un papel fundamental en el TB. Esta estrategia de análisis ha mostrado de forma convincente la participación de diferentes vías funcionales y sistemas biológicos en la susceptibilidad a la enfermedad (Holmans et al., 2009). No obstante, la principal limitación de los GWAS es que solo permiten estudiar variantes comunes de riesgo, por lo que estos estudios no son suficientes para conseguir hallar la denominada heredabilidad perdida (*missing heritability*) en el TB y otros trastornos complejos.

2.3 ESTADO ACTUAL DEL TEMA DE ESTUDIO

2.3.1 Puntuaciones de riesgo poligénico

Actualmente una de las líneas de investigación más prometedoras es la de considerar conjuntamente el riesgo de varios SNPs que han mostrado asociación en anteriores GWAS. Con esta información se genera una puntuación de riesgo poligénico para cada persona y se trata de comprobar si esta puntuación se asocia con el trastorno o la presencia de algún rasgo o marcador. La puntuación de riesgo poligénico es un método en el que se utilizan los resultados de amplios GWAS (muestra de descubrimiento) para generar una puntuación de riesgo agregada para cada individuo en una muestra independiente (muestra objetivo). La PRS representa la suma de los alelos de riesgo, ponderada por sus respectivos tamaños de efecto estimados, y así proporciona una medida cuantitativa de la carga genética o vulnerabilidad de un trastorno dado. Recientemente se ha demostrado como una puntuación de riesgo genético para esquizofrenia diferenció de manera estadísticamente significativa entre casos con esquizofrenia y controles, e igualmente casos con TB. Con estos datos del PGC (Hong Lee et al., 2012; Purcell et al., 2009), se estima que estas puntuaciones explican un 23% de variación en la esquizofrenia, y aproximadamente un 3% en el TB (Sklar et al., 2011). Aunque estos estudios son prometedores, la baja varianza explicada todavía no permite emplear estas puntuaciones en el ámbito clínico. Así mismo, empleando una muestra de pacientes con esquizofrenia y TB, una puntuación de riesgo genético para TB discriminó significativamente entre pacientes con TB y los pacientes con esquizofrenia y, además, se encontró asociación significativa entre esta puntuación y la

puntuación de la dimensión manía en los participantes diagnosticados de esquizofrenia (Ruderfer et al., 2014).

Varios estudios también han mostrado relaciones entre la puntuación de riesgo genético y diferentes patrones de activación cerebral. Por ejemplo, Tesli et al. (2015) hallaron relación entre una puntuación de riesgo genético para TB y un incremento de la activación de la región del giro frontal derecho inferior durante una tarea de unión de caras emocionales. En otro estudio de imagen cerebral (Whalley et al., 2012) con una muestra de sujetos con historia familiar de TB y controles, y empleando una tarea ejecutiva de procesamiento lingüístico, se encontró que la puntuación de riesgo poligénico se relacionó con una mayor activación de regiones límbicas previamente implicadas en el TB (corteza cingulada anterior y amígdala, entre otras). En otro estudio con la misma muestra, se encontró una relación entre una puntuación de riesgo poligénico para depresión y una medida de integridad de la materia blanca, aunque no hubo significación teniendo en cuenta la puntuación de riesgo para TB (Whalley et al., 2014).

También otros estudios se han centrado en analizar la relación entre la puntuación de riesgo poligénico para TB y algunas variables y características clínicas. Un estudio (Wiste et al., 2014) con una muestra de pacientes con trastorno depresivo mayor encontró que una mayor puntuación de riesgo poligénico para TB se asoció con características de la depresión relacionadas con bipolaridad (inicio temprano, intento de suicidio, depresión recurrente, síntomas atípicos, manía subclínica, síntomas psicóticos subclínicos y severidad) siendo las variables más asociadas con la puntuación poligénica: el inicio anterior a los 18 años, el intento de suicidio y el presentar al menos un síntoma de manía. No obstante, con otra muestra independiente no se replicaron los resultados. También en un trabajo reciente (Aminoff et al., 2015) se ha puesto en

relación la puntuación de riesgo poligénico con diferentes subtipos de TB, (TB I vs TB II, con síntomas psicóticos vs. sin síntomas psicóticos, inicio temprano vs inicio tardío y la polaridad depresiva vs maniaca al inicio del trastorno). No hubo diferencias entre subgrupos diagnósticos (TB I vs TB II), pero si se encontró una significación nominal entre los grupo con síntomas psicóticos y sin síntomas psicóticos, aunque tras la corrección de Bonferroni por múltiples comparaciones no se alcanzó la significación.

En el primer estudio (Fullerton et al., 2015) que ha utilizado una muestra con familias con presencia de TB, empleando una puntuación de riesgo poligénico para TB, que utilizó solamente las variantes con mayores efectos para generar la puntuación, se han encontrado algunos resultados destacables. Comparando una muestra independiente con presencia de TB y controles sanos, la puntuación de riesgo discriminó significativamente entre ellos. Sin embargo, no discriminó entre casos y familiares (incluyendo familiares con historia de otros trastornos psiquiátricos), excepto cuando se seleccionaron las familias con alta carga poligénica (al menos dos casos que presentaron una elevada puntuación de riesgo). En este mismo estudio se observó que una muestra de jóvenes en riesgo de TB, independientemente del diagnóstico, puntuó significativamente más alto que controles independientes.

Otros tipos de estudios genéticos se basan en la obtención de una puntuación de riesgo poligénico para un gen o varios genes que se saben implicados en una vía funcional, y determinar si está asociado con determinadas variables fenotípicas o endofenotípicas que están relacionadas con el propio trastorno.

2.3.2 Estudio y medida de variables neuropsicológicas o cognitivas en el trastorno bipolar

Entre las variables neuropsicológicas más estudiadas en el TB están las relacionadas con las funciones ejecutivas (inhibición de respuesta, toma de decisiones y conducta de riesgo, impulsividad, planificación, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo), la memoria verbal y la velocidad de procesamiento.

La inhibición de respuesta se refiere a la supresión de acciones previamente automatizadas o aprendidas para la realización de otra tarea o conducta que requiere recursos cognitivos. Un déficit en la inhibición de respuesta puede conllevar déficits en el aprendizaje y en el procesamiento de la información (Passarotti, Sweeney, & Pavuluri, 2010) y existe un interés reciente por el estudio de esta función ejecutiva en el TB (Hidiroglu et al., 2015). Como paradigma para medir la inhibición de respuesta se ha utilizado frecuentemente el *Stop-Signal Task* y generalmente la medida utilizada dentro de este paradigma es la latencia del proceso de parada (SSRT), permitiendo estimar el tiempo requerido hasta la supresión de una respuesta (Hidiroglu et al., 2015).

Desde hace más de 20 años se ha hipotetizado que la sensibilidad a la recompensa definida como la tendencia a un incremento de la respuesta ante estímulos que se evalúan como relevantes está asociada con la vulnerabilidad a la manía (Depue & Iacono, 1989) y que implica una reducida capacidad en la toma de decisiones por la excesiva sensibilidad a las recompensas ocasionales. Desde el punto de vista neuropsicológico en el TB se han utilizado principalmente dos paradigmas, el *Iowa Gambling Task* (Edge, Johnson, Ng, & Carver, 2013) y el *Cambridge Gamble Task*. Una de las medidas más utilizadas en el *Cambridge Gambling Task* es la calidad de las decisiones (*Quality of decisions*) cuyos déficits se han asociado con el TB (Wu et al., 2016). Un reciente estudio ha encontrado una relación entre la alteración en la materia blanca y la conducta de riesgo medida con el *Cambridge Gambling Task* (Scholz et al.,

2016), aunque no se ha estudiado la relación entre la conducta de riesgo medido a través de este paradigma y la vulnerabilidad genética.

La impulsividad ha sido relacionada con el TB, tanto en la fase maniaca, como durante la eutimia, y hay evidencia que sugiere que se trata de un componente rasgo del TB (Najt et al., 2007). Concretamente la impulsividad reflexiva (*reflection impulsivity*) se refiere a la tendencia a obtener y evaluar la información antes de la toma de decisiones y un déficit en esta capacidad ha sido asociado con los trastornos afectivos (Tavares et al., 2007). Una de las pruebas informáticas más utilizadas es el *Information Sampling Task* (IST), que en nuestro conocimiento ha sido escasamente estudiado en el TB. Se suele utilizar el número de cajas abiertas en la condición fija como un buen estimador de la impulsividad reflexiva.

Las habilidades de planificación también son básicas dentro de las funciones ejecutivas y se define como la previsión de una serie de pasos de cara a la resolución de un problema. Algunos estudios han encontrado asociación entre déficits en las habilidades de planificación y el TB (Dickinson, Beca, & Coombs, 2017). El paradigma más utilizado es la prueba denominada la Torre de Londres o su versión computerizada el *Stocking of Cambridge Test*. Dentro de esta prueba una de las medidas más utilizadas es el número de test resueltos con el mínimo número de movimientos.

La flexibilidad cognitiva se define como la capacidad de generar soluciones y adaptar la conducta a un entorno cambiante (Miyake et al., 2000). Su déficit provoca problemas en la resolución de problemas complejos y la conducta dirigida a metas y puede conllevar dificultades sociales e interpersonales. La presencia de déficits en la flexibilidad cognitiva se ha relacionado con el TB de forma consistente (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; O'Donnell et al., 2017). Generalmente se utiliza para la evaluación de la flexibilidad cognitiva el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin o

su prueba análoga el *Intra/Extra Dimensional Shift*, siendo el número de errores en la condición extradimensional (*EDSerrors*) la variable más utilizada.

La memoria de trabajo también entra dentro de las funciones ejecutivas y se define como el conjunto de procesos que permiten el almacenamiento y manipulación a corto plazo de la información para la realización de tareas cognitivas complejas. Es una de las variables cognitivas cuyo déficit se ha relacionado con el TB de forma más consistente (Arts et al., 2008). Una prueba clásica para la evaluación de la memoria de trabajo es el *Digit Span* (hacia delante y hacia atrás). En esta prueba el número de dígitos que el participante recuerda de forma inmediata se considera una buena estimación de la memoria de trabajo.

La velocidad de procesamiento se define como el tiempo entre el procesamiento, evaluación y emisión final de la respuesta. Es una habilidad básica y está relacionada con otras habilidades cognitivas de orden superior. Los déficits en la velocidad de procesamiento han sido consistentemente asociados con el TB (Bo et al., 2017), y con tamaños de efecto elevados (>0.8). Una de las pruebas más utilizadas para la evaluación de la velocidad de procesamiento y el cambio de tarea es el *Trail Making Test*.

Por último, la memoria verbal también ha sido uno de las variables neuropsicológicas cuyo déficit ha sido más consistentemente asociadas con el TB (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009). La prueba más utilizada para la medida de esta habilidad cognitiva es el *Hopkins Verbal Learning Test*.

2.3.3 Variables neuropsicológicas o cognitivas como endofenotipo del trastorno bipolar

Los endofenotipos o fenotipos intermedios se definen como rasgos que se pueden medir pero que no son observables a simple vista y que se encuentran más

próximos a la genética subyacente que el fenotipo clínico (Glahn et al., 2014). Para que se considere como endofenotipo la variable tiene que presentar las siguientes características: ser heredable, estar asociada con el trastorno, ser independiente del estado clínico, cosegregar en las familias junto con el trastorno y ser medible de forma reproducible y fiable (Gottesman & Gould, 2003). Los endofenotipos se han postulado como una aproximación prometedora que pueden detectar algunas manifestaciones no visibles de la vulnerabilidad genética (Raust et al., 2014) y ayudar a comprender el trastorno y las vías genéticas de acción. A parte de medidas de neuroimagen y neurofisiológicas, las variables neuropsicológicas o cognitivas se han postulado como posibles endofenotipos (Raust et al., 2014). Las variables neuropsicológicas son altamente heredables (0,3 a 0,8) y se pueden medir de forma fiable (Raust et al., 2014) y por tanto son candidatos de interés como endofenotipos.

En cuanto a los déficits en la inhibición de respuesta en el TB, los estudios han revelado resultados mixtos habiendo encontrado evidencia tanto a favor (Singh, DelBello, Fleck, Shear, & Strakowski, 2009; Strakowski et al., 2010) como en contra (Deveney et al., 2012; Strakowski et al., 2008) de su asociación con el trastorno. Por otro lado, varios estudios han encontrado que los familiares y los pacientes realizaron peor tareas de inhibición de respuesta (Frangou, Donaldson, Hadjulis, Landau, & Goldstein, 2005; Schulze et al., 2011) en comparación con controles sin relación familiar con los afectados. Así por ejemplo, en un metaanálisis tanto aquellos diagnosticados con TB como sus familiares mostraron déficits en la inhibición de respuesta (Bora et al., 2009). Por último, en otro estudio amplio con familias múltiples (Fears et al., 2014) se observó que la inhibición de respuesta mostró una cosegregación junto al trastorno.

Con respecto a la conducta de riesgo y la toma de decisiones, recientes estudios han hallado que pacientes con TB en la fase maniaca realizan peores elecciones, asumiendo mayores riesgos (Adida et al., 2011) y muestran una reducida capacidad de aprendizaje probabilístico de la recompensa (Pizzagalli, Goetz, Ostacher, Iosifescu, & Perlis, 2008). También utilizando el *Cambridge Gambling Task* se encontró que los participantes con TB en fase de manía tardaban más en la resolución de las decisiones difíciles en esta prueba (Roiser et al., 2009). Así mismo, se ha hallado en participantes con TB en fase depresiva los mismos resultados (Roiser et al., 2009). También se han encontrado que los familiares de los pacientes con TB presentan mayores conductas de riesgo en comparación con controles sanos y se ha propuesto la conducta de riesgo como posible endofenotipo del TB (Hidroğlu et al., 2013).

Del mismo modo, varios estudios han mostrado que el grado de impulsividad es mayor en los afectados de TB (Mathias de Almeida, Nery, Moreno, Gorenstein, & Lafer, 2013) y en sus familiares, habiéndose propuesto como potencial endofenotipo del trastorno (Lombardo et al., 2012).

Con respecto a las habilidades de planificación, hay estudios que lo vinculan con el trastorno (Dickinson et al., 2017). No obstante, hay resultados mixtos en lo que respecta a los estudios con familiares (Bora & Özerdem, 2017; Kulkarni, Jain, Janardhan Reddy, Kumar, & Kandavel, 2010; Lin et al., 2017).

En cuanto a la flexibilidad cognitiva, como se ha comentado anteriormente ha sido asociado con el TB y existen estudios que han hallado que los familiares de los afectados realizan peor significativamente tareas de flexibilidad cognitiva con respecto a los controles (Clark, Sarna, & Goodwin, 2005; Gkintoni, Pallis, Bitsios, & Giakoumaki, 2017) aunque con resultados inconsistentes (Bora et al., 2008).

En cuanto a la memoria de trabajo, además de ser una de las variables cognitivas cuyo déficit se ha relacionado con el TB de forma más consistente (Arts et al., 2008; Bo et al., 2017), se ha encontrado que los familiares de aquellos con el trastorno muestran afectación (Gkintoni et al., 2017; Nicol Ferrier, Chowdhury, Thompson, Watson, & Young, 2004), aunque con resultados inconsistentes. También en estudios con familias múltiples la memoria de trabajo ha mostrado ser uno de los mejores candidatos como endofenotipo (Fears et al., 2014; Glahn et al., 2010).

Diferentes estudios han hallado déficits en la velocidad de procesamiento en personas con TB (Bo et al., 2017). Estudios con familiares de primer grado también han encontrado evidencia de afectación en la velocidad de procesamiento (Kosger, Essizoglu, Baltacioglu, Ulkgun, & Yenilmez, 2015). Así mismo, en estudios amplios con pedigríes con alta afectación del trastorno, la velocidad de procesamiento mostró una relación con el TB dentro de las familias y una alta heredabilidad (Fears et al., 2014; Glahn et al., 2010).

Respecto a la memoria verbal además de la afectación de aquellos con el trastorno, otros estudios, empleando diferentes pruebas, parecen indicar que los familiares presentan dificultades en la memoria y el aprendizaje verbal (Frantom, Allen, & Cross, 2008; Kulkarni et al., 2010; Quraishi et al., 2009). Así mismo, en varios estudios con familias amplias la memoria verbal fue uno de los endofenotipos potenciales (Fears et al., 2014; Glahn et al., 2010). También, en otro estudio, la memoria verbal mostró diferencias significativas entre los afectados y los familiares (Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2008).

Por tanto, la evidencia parece indicar que las funciones ejecutivas, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento son endofenotipos neuropsicológicos asociados a su vulnerabilidad genética. No obstante, pocos estudios han analizado pedigríes con

alta afectación del trastorno y han comparado afectados con familiares con diverso grado de parentesco y la relación con una puntuación directa de riesgo genético para el trastorno. Aproximación que podría arrojar más luz sobre los posibles endofenotipos del trastorno. En nuestro conocimiento, hasta el momento ningún estudio ha utilizado las puntuaciones de riesgo genético para el TB para validar estos endofenotipos.

2.3.4 Otras variables propuestas como endofenotipos del trastorno bipolar

Se han propuesto diferentes variables como posibles endofenotipos del TB. Por ejemplo, el funcionamiento en las actividades diarias (Harvey et al., 2012), que también están relacionadas con los déficits cognitivos (Torres et al., 2011).

Ciertos rasgos de personalidad también se ha comprobado que son heredables y se agrupan junto al trastorno (Savitz & Ramesar, 2006). Así, por ejemplo, algunos temperamentos se han asociado con el trastorno, como la ciclotimia que se asocia especialmente con el TB II y también los temperamentos hipertímicos, depresivos, irritables y ansiosos (Savitz & Ramesar, 2006). También se ha relacionado el TB con la extraversión y la búsqueda de la experiencia (Bagby et al., 1996). Además, hay varios estudios con participantes eutímicos que han relacionado el TB con el neuroticismo y una mayor respuesta e inestabilidad emocional (Evans et al., 2005). De igual manera, el TB se ha asociado con menores puntuaciones en cooperación y auto-dirección (Engström, Brändström, Sigvardsson, Cloninger, & Nylander, 2004; Nowakowska, Strong, Santosa, Wang, & Ketter, 2005).

Los trastornos del sueño y del despertar (Scott et al., 2016) y los ritmos circadianos (Ng et al., 2015) han sido propuestos como endofenotipos y se sabe que están afectados en los pacientes con el trastorno. En concreto, los perfiles diarios de

melatonina y de cortisol revelan un desfase en los afectados. Aquellos con TB suelen encontrarse mejor y con más energía durante la tarde (Melo, Abreu, Linhares Neto, de Bruin, & de Bruin, 2016). La respuesta a la privación del sueño (Aydin et al., 2013) a nivel endocrino y conductual se ha demostrado diferente en los familiares de primer grado en comparación con grupos control.

No obstante, las variables relacionadas con la estructura y el funcionamiento cerebral, estudiadas con pruebas de neuroimagen, están entre las más estudiadas en la literatura. Varios estudios han señalado una baja integridad de la materia blanca como posible endofenotipo del TB (Fears et al., 2014; Sarrazin et al., 2014; Skudlarski et al., 2013), con resultados consistentes en diversos estudios. También hay estudios que señalan como endofenotipos la reducción del volumen en diferentes áreas cerebrales: corteza orbitofrontal (Eker et al., 2014), hipocampo (Haukvik et al., 2015; Mathew et al., 2014), tálamo (Hibar et al., 2016), el cerebelo (Sarıçiçek et al., 2015), cortex cingulado anterior (Bora, Fornito, Yücel, & Pantelis, 2010), cortex fronto-insular (Bora et al., 2010), regiones prefrontales (Fears et al., 2014) y otras regiones temporales (Fears et al., 2014). Otros estudios encuentran un incremento de volumen del giro frontal inferior (Sarıçiçek et al., 2015), amígdala (Bora et al., 2010) y ganglios basales (Bora et al., 2010). Aunque muchos resultados, principalmente referentes a anomalías en la materia gris son inconsistentes y no han sido replicados en otros estudios (Nery, Monkul, & Lafer, 2013).

También se han propuesto medidas neurofisiológicas (Narayanan et al., 2014) como el p50 (Cabranes et al., 2013), el p300 (Hall et al., 2007), el potencial de disparidad y el P3a (Kaur et al., 2012) entre otros, como posibles endofenotipos. Otras variables candidatas han sido las endocrinas, como el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y anomalías en el sistema inmunitario (Duffy,

Lewitzka, Doucette, Andreazza, & Grof, 2012) o la tiroiditis autoinmune (Vonk, van der Schot, Kahn, Nolen, & Drexhage, 2007) e, incluso, la obesidad (Bernstein, Nierenberg, Deckersbach, & Sylvia, 2015), que es más frecuente en los afectados de TB.

3. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En general, la investigación genética en salud mental ha hecho progresos en los últimos años, pero las variantes genéticas comunes solo confieren un riesgo limitado en el desarrollo de los trastornos mentales. Dada la alta heredabilidad y el alto riesgo relativo familiar en el TB, no hay duda de que genes adicionales o complejas interacciones genéticas están implicados en la etiología de este trastorno (Sang Hong Lee, Wray, Goddard, & Visscher, 2011). Durante muchos años se consideraba imposible el procesamiento de todo el genoma y de millones de variantes genéticas relacionadas, a la vez que se tenían en cuenta factores ambientales y experiencias personales (Rietschel, 2014). El avance en este conocimiento es extremadamente relevante, ya que puede ofrecer una visión más clara de la etiología del trastorno. Una de las estrategias más prometedoras para avanzar en el conocimiento genético del trastorno es investigar pedigríes de familias que incluyan varios miembros afectados de TB. Una ventaja de estudiar la asociación genotipo-fenotipo en las familias con múltiples afectados es que la heterogeneidad genética, así como la variabilidad ambiental, que supone un problema de importancia en los estudios genéticos, se reduce drásticamente. Sin embargo, el papel de las variantes comunes en las familias con múltiples afectados ha sido escasamente examinado previamente. El principal obstáculo de estos estudios es la dificultad de encontrar este tipo de familias con alta densidad de miembros afectados, puesto que son escasas.

Para conseguir un mayor conocimiento de la etiología, etiopatogenia y la influencia concreta de la vulnerabilidad genética del TB, es necesaria una aproximación más detallada, evaluando variables neuropsicológicas o cognitivas, variables clínicas, la presencia de síntomas psicóticos, la suicidabilidad, los rasgos de personalidad, los vínculos tempranos, eventos estresantes y traumáticos, la

funcionalidad, los ritmos circadianos, el consumo de drogas y alcohol etc. que pueden darnos pistas para el análisis e interpretación de los hallazgos genéticos que podamos encontrar. Esta estrategia más centrada en el estudio detallado del fenotipo y de los endofenotipos y de su relación e interacción con el genotipo permite estudiar variables de interés y analizar su influencia en la aparición del trastorno y la acción de diferentes factores moderadores en este riesgo genético.

Existen diferentes regiones en Andalucía, que por razones geográficas y culturales presentan unas condiciones particulares de aislamiento, lo que ha dado lugar a la existencia de relaciones entre personas con un alto grado de parentesco, hallándose familias con una tasa anormalmente elevada de TB, trastornos afectivos y suicidio. De hecho se sabe por estudios epidemiológicos que, por ejemplo, hay regiones concretas en la provincia de Málaga con mayor índice de suicidio (Pérez-Costillas et al., 2014). Además las familias muy extensas son de especial interés para los hallazgos genéticos, así por ejemplo, recientemente se ha publicado un estudio en el que ha colaborado nuestro grupo de investigación (Collins et al., 2013) sobre una de estas familias con 120 miembros, con 18 casos de TB. Estas familias ofrecen una oportunidad privilegiada para el estudio de los trastornos afectivos. Por ejemplo, el estudio islandés *deCODE* en el que se ha combinado el análisis genético de poblaciones aisladas con datos rigurosos del fenotipo ha mostrado su validez para la identificación de variantes asociadas a algunas enfermedades humanas (Holm et al., 2011), entre ellas la esquizofrenia y el autismo (Stefansson et al., 2014), y algunos rasgos como la densidad mineral de los huesos (Styrkarsdottir et al., 2013).

Por otro lado, todavía son pocos los estudios con familias con alta afectación del TB que comparen las diferencias entre la depresión unipolar y la depresión en el TB. Este conocimiento es relevante puesto que es frecuente que el trastorno comience con

un episodio depresivo y no se pueda realizar el diagnóstico de TB al no haberse dado todavía los síntomas maníacos que se requieren para poder establecer el diagnóstico. Encontrar marcadores o síntomas que predigan la presencia de un trastorno bipolar puede ser muy importante para establecer tratamientos preventivos y prescribir el mejor tratamiento farmacológico. Los estudios con familias con varios casos del trastorno son interesantes puesto que presentan un mayor riesgo a desarrollar la enfermedad y pueden ofrecer una información valiosa.

Una de las mayores dificultades en la investigación de la fisiopatología y etiología del TB es la heterogeneidad clínica y la debilidad de la definición y categorización del diagnóstico, basado tan solo en la observación y presencia de una lista de posibles síntomas durante un tiempo especificado (Craddock & Sklar, 2013). Además, hasta el momento no existe ninguna prueba biológica objetiva para el diagnóstico ni para los diferentes subtipos. Aunque los GWAS han permitido identificar algunas variantes de riesgo para el trastorno, el tamaño de efecto de la asociación entre estas variantes y el trastorno es pequeño. Para hacer frente a esta limitación es fundamental aumentar la comprensión de las relaciones, por un lado, entre las variantes genéticas ya identificadas y las vías y sistemas biológicos, y por otro, los correlatos fenotípicos y clínicos. Esta estrategia mejorará en el futuro los tratamientos y permitirá desarrollar una atención y un tratamiento más personalizado. En esta vía de investigación juega un papel destacable el estudio de los endofenotipos.

De igual modo, una aproximación prometedora para descubrir las vías de acción de la vulnerabilidad genética es la de comparar una puntuación de riesgo genético para el TB, que cuantifique de forma global la vulnerabilidad genética de las variantes comunes que se saben asociadas con el trastorno, y diferentes endofenotipos o fenotipos

intermedios que son candidatos a esta categoría. Hasta ahora son escasas las investigaciones que usan estas puntuaciones y las relacionan con diferentes variables.

La mejora del conocimiento del TB, tanto desde el punto de vista clínico como genético, es muy relevante, ya que se trata de uno de los trastornos dentro del campo de la salud mental que conlleva un mayor sufrimiento en los que lo padecen y en sus allegados y que, además, presenta potenciales complicaciones de gravedad, entre ellas el suicidio.

Por tanto, analizar las relaciones entre variables genéticas y fenotípicas es fundamental para conocer con mayor detalle los mecanismos etiológicos y mejorar los tratamientos disponibles para este trastorno. Este conocimiento, así mismo, puede permitir avanzar hacia un tratamiento personalizado que cuente con evidencia científica que lo sustente.

3.2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Los objetivos de esta Tesis Doctoral han sido los siguientes:

- 1) Comparar las variables clínicas y psicopatológicas entre dos grupos de pacientes afectados: 1) aquellos con TB y 2) aquellos con TDMR, en una muestra de familias con alta afectación de TB.
- 2) Estudiar la relación entre varias puntuaciones de riesgo genético para TB, esquizofrenia y trastorno depresivo, y su capacidad para diferenciar casos, tanto de TB como de trastornos depresivos, e individuos sin historia de trastornos mentales.
- 3) Comparar variables neuropsicológicas, clínicas y psicopatológicas entre personas con TB, un grupo formado por familiares de primer grado no afectados de TB y un grupo de individuos que no tenían ningún familiar de primer grado con TB (grupo control).
- 4) Estudiar la relación entre una puntuación de riesgo genético para TB y variables neuropsicológicas y clínicas de interés que son potenciales endofenotipos o fenotipos intermedios del TB.

Las hipótesis de trabajo fueron las siguientes:

- 1) Los participantes con TB tendrán una edad de inicio inferior del trastorno, mayor conducta suicida, más síntomas psicóticos, mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas, mayor deterioro en el funcionamiento social y laboral, más síntomas depresivos, mayor número de episodios depresivos, episodios depresivos más cortos y más ciclotimia. Con respecto a los síntomas depresivos presentarán con más frecuencia síntomas depresivos atípicos y melancólicos.

- 2) La puntuación de riesgo genético para TB será significativamente más elevada en los participantes afectados de TB con respecto a los participantes sin historia de trastornos psiquiátricos, mientras que los participantes con trastornos depresivos tendrán una puntuación con un valor intermedio. La puntuación de riesgo genético para esquizofrenia también será significativamente más elevada en los pacientes con TB que en los participantes sin historia de trastornos psiquiátricos, aunque en menor medida que la puntuación de riesgo genético para TB. La puntuación de riesgo genético para trastorno depresivo será significativamente más alta en los participantes con historia de trastornos depresivos que en los participantes sin historia de trastornos psiquiátricos.
- 3) Los afectados de TB y sus familiares de primer grado, con respecto a un grupo control formado por personas no afectadas de TB y sin familiares de primer grado con este trastorno, presentaran déficits en las habilidades cognitivas relacionadas con las funciones ejecutivas (inhibición de respuesta, conducta de riesgo y toma de decisiones, impulsividad reflexiva, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo), la velocidad de procesamiento cognitivo y la memoria verbal.
- 4) Con respecto a la relación entre la puntuación de riesgo genético para TB y las medidas cognitivas, puesto que la muestra fue reducida, se estableció una hipótesis principal y unas hipótesis secundarias. La hipótesis principal fue que la puntuación de riesgo para TB estaría asociada con déficits en la función ejecutiva, específicamente en la habilidad de planificación. Las hipótesis secundarias fueron que la puntuación de riesgo genético para TB estaría asociada con déficits en otras funciones ejecutivas: inhibición de respuesta, conducta de riesgo y toma de decisiones, impulsividad reflexiva, flexibilidad

cognitiva y memoria de trabajo. Además de otras áreas como la velocidad de procesamiento cognitivo y la memoria verbal.

4. MÉTODO

Para alcanzar el primer y segundo objetivo se llevó a cabo un primer estudio con una muestra que se comenzó a evaluar en 1997 y se terminó de evaluar en 2003. Para alcanzar el tercer y cuarto objetivo se realizó un segundo estudio que comenzó en 2013 y finalizó en Junio de 2016. A continuación se presentará la metodología para cada uno de los dos estudios.

En cuanto al primer estudio, el doctorando se encargó de realizar los análisis estadísticos del primer objetivo y colaboró en los análisis del segundo objetivo, así como, en la interpretación de los resultados. Con respecto al segundo estudio, el doctorando tuvo un papel activo en el diseño de la metodología, la adaptación y la preparación de los instrumentos para la evaluación de las variables cognitivas y clínicas. Además, realizó el reclutamiento, el contacto y la evaluación de toda la muestra y se encargó de la introducción de los datos recogidos en papel en una base de datos para su análisis. Una vez calculadas las puntuaciones de riesgo genético se encargó de todos los análisis estadísticos y su interpretación.

4.1 PRIMER ESTUDIO (1997-2003)

4.1.1 Diseño del primer estudio

Se trató de un estudio con un diseño transversal en el que se evaluaron familias durante 6 años, desde 1997 hasta 2003. Se realizó una evaluación clínica y se les recogió una muestra sanguínea mediante la cual se realizó una genotipación amplia para la obtención de una puntuación de riesgo genético.

4.1.2 Ámbito del primer estudio

El estudio se llevó a cabo en cinco provincias andaluzas: Málaga, Córdoba, Granada, Jaén y Cádiz. Los pacientes fueron reclutados gracias a la implicación de 7 hospitales: el Hospital Regional Universitario de Málaga, el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba; el Hospital Provincial de Jaén; el Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz); el Hospital de Puerto Real (Cádiz); el Hospital Punta Europa de Algeciras (Cádiz); y el Hospital Universitario San Cecilio (Granada). La investigación se llevó a cabo en las Unidades de Gestión Clínica de Salud Mental de dichos hospitales.

4.1.3 Selección de la muestra del primer estudio

El reclutamiento del primer estudio comenzó con pacientes con diagnóstico de TB que estaban en tratamiento en los servicios de salud mental de los hospitales participantes en el estudio, y sobre los cuales se tuvo noticia de la existencia de otros casos de TB en su familia nuclear y extensa, gracias a la información aportada por su psiquiatra, psicólogo clínico o enfermero de su servicio de referencia. Empezando por estos casos índices se continuaba el reclutamiento de otros miembros familiares hasta conseguir el máximo número de casos posibles. El criterio de inclusión para las familias fue que presentaran al menos dos casos de TB. Por ello, la selección de la muestra fue intencional.

En el curso de los 6 años del trabajo de campo se evaluaron un total de 1174 individuos pertenecientes a 100 familias con múltiples afectados de las cinco provincias andaluzas. Se realizó la evaluación en persona a 754 miembros, de los cuales 655 contaron con información adicional proporcionada por familiares. De 414 individuos

solo se pudo recoger información a partir de otros familiares, siendo la información recogida muy limitada en 76 participantes. De otros 6 participantes solo se pudo recoger información respecto al género, parentesco con la familia y diagnóstico. En total, se recogieron muestras sanguíneas de 732 participantes.

Con respecto a los grupos de comparación, para confirmar la primera hipótesis se crearon dos grupos, 1) participantes diagnosticados de TB (TB I, TB II, TBNE, y TEB) y 2) participantes con diagnóstico de TDMR y se compararon las variables clínicas y psicopatológicas entre los dos grupos.

Para confirmar la segunda hipótesis se formaron tres grupos: 1) participantes diagnosticados de TB (TB I, TB II, TBNE, y TEB), 2) participantes sin historia de trastorno mental (sanos) y 3) participantes con trastornos depresivos (TDMR, trastorno depresivo mayor episodio único y trastorno depresivo no especificado) y se comprobó si la puntuación de riesgo genético de TB y de esquizofrenia estuvo asociada significativamente con el diagnóstico de TB. También se analizó si la puntuación de riesgo genético para depresión estuvo asociada significativamente con el diagnóstico de trastorno depresivo.

En la Tabla 1 aparece el número de familias por provincia de reclutamiento, indicándose el número total de miembros y el número total de miembros afectados de trastornos del estado de ánimo por familia (considerando afectados a aquellos participantes con TB I, TB II, TBNE, TEB o TDMR).

Tabla 1. Número total de familias y número de individuos incluidos en el estudio y miembros afectados de TB y TDMR por familia.

Nº de familias por provincia N=10	Nº de individuos N=1174	Nº de individuos afectados (%) N=524
29 familias de Málaga	54	27 (50,0)
	37	18 (48,6)
	34	15 (44,6)
	24	6 (25,0)
	22	17 (77,3)
	17	9 (52,9)
	16	9 (56,2)
	15	9 (60,0)
	15	9 (60,0)
	14	5 (35,7)
	14	4 (28,6)
	13	8 (61,5)
	13	5 (38,5)
	13	4 (30,8)
	12	5 (41,7)
	11	4 (36,4)
	10	7 (70,0)
	10	5 (50,0)
	10	5 (50,0)
	10	5 (50,0)
	9	6 (66,7)
	8	5 (62,5)
	8	5 (62,5)
	8	4 (50,0)
	8	2 (25,0)
	6	3 (50,0)
	5	4 (80,0)
	5	4 (80,0)
	4	2 (50,0)
15 familias de Granada	22	12 (54,5)
	21	10 (47,6)
	20	7 (35,0)
	18	7 (38,9)
	15	6 (40,0)
	14	6 (42,8)
	14	5 (35,7)
	10	7 (70,0)
	10	4 (40,0)
	10	4 (40,0)
	9	4 (44,4)
	8	4 (50,0)
	7	5 (71,4)
	7	2 (28,6)
	5	4 (80,0)
29 familias de Córdoba	23	6 (26,1)
	17	9 (52,9)
	17	8 (47,0)
	16	7 (43,7)
	15	7 (46,7)
	15	7 (46,7)
	14	5 (35,7)
	14	5 (35,7)
	11	5 (45,4)

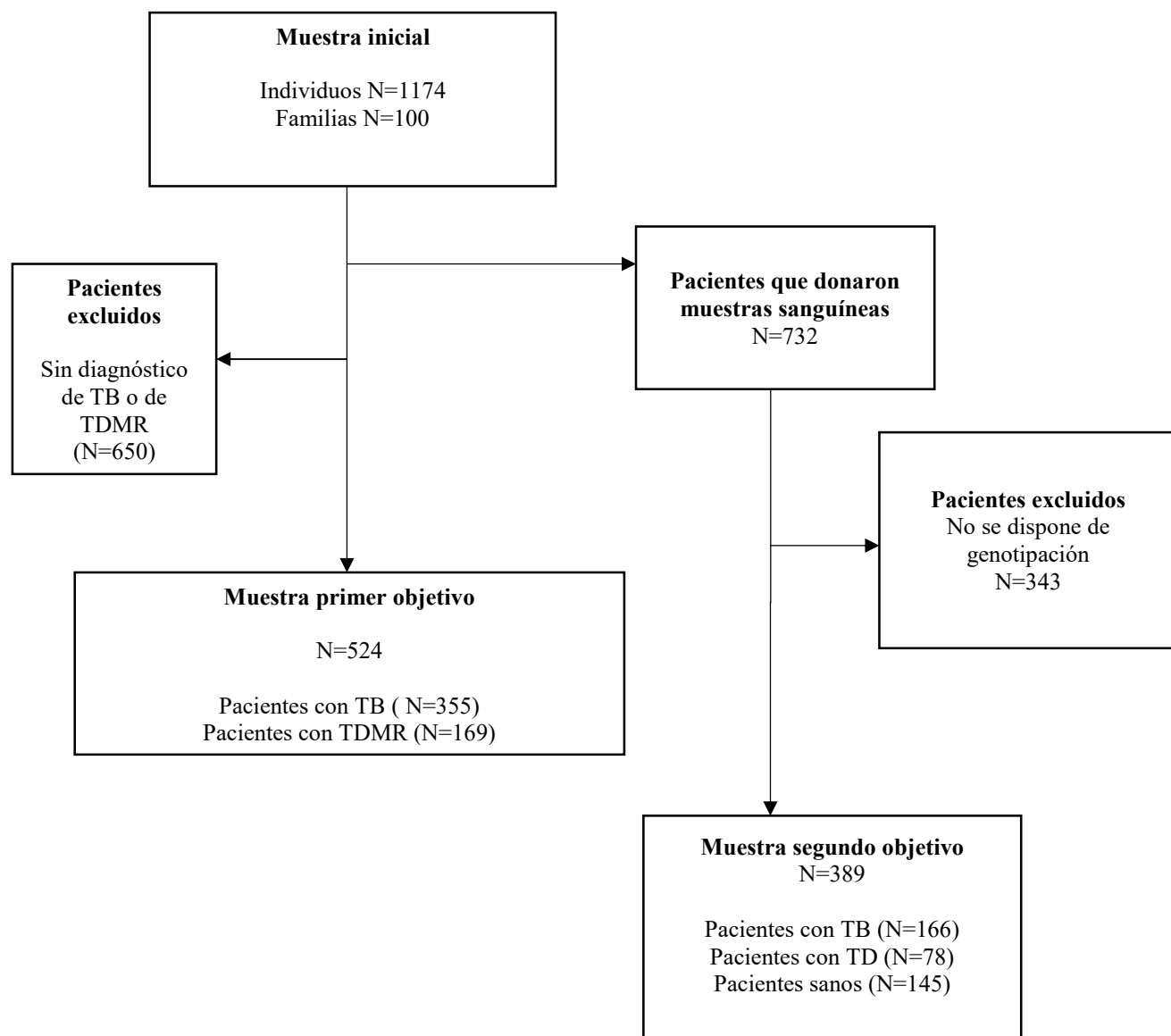
	11	4 (36,4)
	11	4 (36,4)
	11	2 (18,2)
	10	6 (60,0)
	10	4 (40,0)
	9	5 (55,5)
	9	4 (44,4)
	9	3 (33,3)
	8	4 (50,0)
	8	3 (37,5)
	8	2 (25,0)
	8	2 (25,0)
	7	5 (71,4)
	7	3 (42,8)
	6	2 (33,3)
	6	2 (33,3)
	6	2 (33,3)
	5	2 (40,0)
	3	2 (66,7)
	3	1 (33,3)
18 familias de Jaén	30	11 (36,7)
	18	9 (50,0)
	15	7 (46,7)
	13	4 (30,8)
	12	4 (33,3)
	11	5 (45,4)
	11	5 (45,4)
	11	4 (36,4)
	11	3 (27,3)
	11	2 (18,2)
	11	2 (18,2)
	10	4 (40,0)
	10	4 (40,0)
	10	3 (30,0)
	9	4 (44,4)
	9	2 (22,2)
	8	1 (12,5)
	7	2 (28,6)
9 familias de Cádiz	12	7 (58,3)
	10	4 (40,0)
	8	5 (62,5)
	3	3 (100)
	3	2 (66,7)
	3	2 (66,7)
	2	2 (100)
	2	2 (100)
	2	2 (100)

TB: trastorno bipolar. TDMR: trastorno depresivo mayor recurrente.

De los 1174 participantes incluidos en el estudio, para alcanzar el primer objetivo, se seleccionaron solamente los pacientes con TB (TB I, TB II, TBNE, y TEB) (N=355) y TDMR (N=169), lo que supone un total de 524 participantes.

Para responder al segundo objetivo se formaron tres grupos con los participantes que contaban con datos genotípicos y, por tanto, se pudo calcular la puntuación de riesgo genético (N=389): 166 participantes con TB (TB I, TB II, TBNE, y TEB), 78 con trastornos depresivos (TDMR, trastorno depresivo mayor episodio único y trastorno depresivo mayor no especificado) y 145 sin ningún trastorno psiquiátrico. Puesto que la muestra era más reducida se decidió formar un grupo con todos los que tenían historia de trastorno depresivo y no solamente los que presentaban historia de trastorno depresivo recurrente como en lo referente al primer objetivo. En la figura 1 aparece un diagrama de flujo explicativo de la muestra de estudio empleada. No se genotipó la muestra completa debido a constricciones debidas a la falta de presupuesto.

Figura 1. Número de participantes en el primer estudio y diferentes grupos según los objetivos.



TB: trastorno bipolar. TDMR: trastorno depresivo mayor recurrente. TD: trastornos depresivos. PRG: puntuaciones de riesgo genético. SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. OPCRIT: Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness.

4.1.4 Instrumentos y variables del primer estudio

El diagnóstico del participante se realizó mediante entrevistas diagnósticas estructuradas, la información aportada por familiares y si fue necesario, la información de su historia clínica. Si hubo discrepancias entre diferentes fuentes de información el diagnóstico se realizó mediante consenso de 2 o más investigadores (psiquiatras o psicólogos clínicos) con amplia experiencia clínica. Para realizar el diagnóstico se siguieron los criterios diagnósticos de investigación (*Research Diagnostic Criteria*, RDC) (Spitzer, 1978), y del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Version*) (American Psychiatric Association, 2000).

La evaluación diagnóstica fue realizada empleando los siguientes instrumentos:

- 1) Inventario para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*, SADS) (Endicott & Spitzer, 1978); Entrevista estructurada para la realización de un diagnóstico psiquiátrico y para la recogida de otro tipo de variables clínicas de interés que cuenta con adecuadas medidas psicométricas de fiabilidad y validez.
- 2) Listado de Criterios Operacionales para Enfermedad Psicótica y Afectiva (*Operational Criteria Checklist for Psychotic and Affective Illness*, OPCRIT) (McGuffin, Farmer, & Harvey, 1991). Escala de 90 ítems que evalúa la psicopatología afectiva y psicótica principal. Cuenta con adecuadas medidas psicométricas de fiabilidad y validez. En el estudio de validación al español también ha mostrado que la escala cuenta con unos adecuados valores psicométricos (Martínez-Leal, Torres, Soriano, Macizo, & Ribes, 2005).
- 3) Inventario y Requisitos para Informantes Familiares (*Family Informant Schedule and Criteria*, FISC) (Mannuzza, Fyer, Endicott, 1985). Se cumplimenta mediante la

entrevista con familiares de primer o segundo grado del participante para fiabilizar el diagnóstico y los datos aportados con los anteriores instrumentos. También se utilizó para recoger la información de algunos miembros familiares a los que no se pudo entrevistar en persona.

Otras variables:

- 1) Variables sociodemográficas: edad al realizar la entrevista, género (Femenino/Masculino), estado civil (Casado/Separado o divorciado/Viudo/Soltero), nivel educativo (Estudios primarios o ninguno /Secundarios/Universitarios).
- 2) Variables clínicas: las variables clínicas está divididas en tres grupos, 1) a lo largo de la vida, 2) durante los episodios depresivos y 3) durante los episodios maníacos.
 - 1) A lo largo de la vida: edad en el primer tratamiento, edad en la primera hospitalización, presencia y número de intentos de suicidio, tratamiento previo continuado, hospitalización, duración total de la hospitalización mayor de tres meses, abuso de alcohol y drogas, personalidad ciclotímica, incapacidad para trabajar más de seis meses en los últimos 5 años por problemas psicológicos.
 - 2) Durante los episodios depresivos y 3) maníacos: edad en el primer episodio depresivo o maniaco, presentar más de 4 episodios depresivos o maníacos, episodio depresivo o maniaco más largo de 3 meses, hospitalización durante los episodios depresivos o maníacos, tipo de tratamiento durante episodios depresivos o maníacos (haber recibido medicación psicotrópica, terapia electro convulsiva y tratamiento continuado psiquiátrico), intento de suicidio durante los episodios depresivos o maníacos, presencia de alucinaciones y delirios durante los episodios depresivos o maníacos. En la Tabla 2 aparece un resumen de las variables sociodemográficas y clínicas y la fuente de donde se recogieron.

- 3) Variables psicopatológicas: se evaluaron 5 dimensiones psicopatológicas a partir de los resultados del OPCRIT. Las cinco dimensiones fueron: Excitación/Manía, Depresión, Síntomas positivos, Desorganización y Síntomas negativos. Para cada dimensión se seleccionaron los ítems del OPCRIT en el que la carga en el factor fue $>0,30$ en más del 50% de los análisis factoriales encontrados en la literatura (Allardyce, McCreadie, Morrison, & van Os, 2007; Brittain et al., 2013; Cardno et al., 1996; Maciukiewicz et al., 2012; Matsuura et al., 2004; McIntosh et al., 2001; Miró et al., 2012; Rosenman, Korten, Medway, & Evans, 2000; Serretti, Macciardi, & Smeraldi, 1996). También se analizaron todos los síntomas de cada dimensión. Todos los ítems fueron dicotomizados y sumados para cada dimensión. Para la puntuación final en cada dimensión se dividió la suma entre el número de ítems y se multiplicó por 10.
- 4) También se emplearon como variables varias puntuaciones de riesgo genético. Puesto que se calcularon del mismo modo en los dos estudios se incluye como una sección en el apartado 4.3. Los datos genéticos fueron obtenidos a partir del ADN de la muestra sanguínea. Para ello se extrajo aproximadamente 10 ml de sangre de cada participante. Las muestras sanguíneas del primer estudio fueron almacenadas y genotipadas en el Instituto de Genética Humana de Bonn.

Tabla 2. Variables sociodemográficas y clínicas recogidas en el primer estudio

Variables	Tipo de variable	Unidad de medida/Categorías	Fuente de datos
Variables sociodemográficas			
Edad al realizar la entrevista	Cuantitativa discreta	Número de años	Entrevista
Género	Cualitativa dicotómica	Femenino/Masculino	Entrevista
Nivel educativo	Cualitativa categórica	Primaria o ninguno/ Secundaria/Universitarios	Entrevista
Estado civil	Cualitativa categórica	Soltero/Viudo/Separado/ Casado	Entrevista
Variables clínicas			
A lo largo de la vida			
Edad en el primer tratamiento	Cuantitativa discreta	Número de años	SADS
Edad en la primera hospitalización	Cuantitativa discreta	Número de años	SADS
Numero de intentos de suicidio	Cuantitativa discreta	Numero de intentos	SADS
Tratamiento previo continuado	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Hospitalización	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Duración total de la hospitalización > 3 meses	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Abuso de alcohol	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Abuso de drogas	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Personalidad Ciclotímica	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Intentos de suicidio	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Incapaz de trabajar por problemas psicológicos > 6 meses	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Durante los episodios depresivos			
Edad en el primer episodio	Cuantitativa discreta	Número de años	SADS
>4 episodios	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Episodio más largo (>3 meses)	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Hospitalización	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Medicación	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
TEC	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Intento de suicidio	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Alucinaciones	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Delirios	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Durante los episodios maniacos			
>4 episodios	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Episodio más largo(>1 mes)	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Hospitalización	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Medicación	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Intento de suicidio	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Alucinaciones	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS
Delirios	Cualitativa dicotómica	Sí/No	SADS

Nota: SADS: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*. TEC: *Terapia Electroconvulsiva*.

4.1.5 Procedimiento del primer estudio

Dentro de una misma familia se evaluó tanto a personas afectadas de TB como a personas afectadas de otros trastornos psiquiátricos y personas sanas. Durante el primer estudio, el trabajo de campo, de 6 años de duración, lo realizó el mismo neurólogo (Guillermo Orozco) que residió en las provincias donde se estaba llevando a cabo el estudio en cada momento, para poder realizar las evaluaciones y extraer las muestras, que fueron enviadas al Instituto de Genética Humana de Bonn para extracción completa de ADN. Se evaluó a los participantes o bien en los servicios de salud mental participantes o en los propios domicilios, si el participante no podía acudir. El investigador fue entrenado y supervisado por los psiquiatras Fermín Mayoral, Fabio Rivas y Marcela Rietschel y también por el doctor Markus M Nöthen. La entrevista tenía una duración de aproximadamente 1 hora. El procedimiento en relación a la genotipación y el cálculo de la puntuación de riesgo aparece en el apartado 4.3.

4.1.6 Consideraciones éticas del primer estudio

El protocolo del estudio para la evaluación clínica y la investigación genética fueron aprobados por los Comités de Ética locales de los centros participantes y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

4.1.7 Análisis estadísticos del primer estudio

Para alcanzar el primer objetivo se realizó una comparación entre los pacientes con TB y los que presentaban TDMR para lo que se utilizaron el test *Chi* cuadrado de Fisher en las variables categóricas y la *t* de Student para las variables continuas. Para

evaluar la normalidad de las distribuciones se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y para la de igualdad de varianza la de Barlett. Si no se cumplieron algunos de los supuestos anteriores se utilizó la prueba *U* de Mann Whitney.

Para alcanzar el segundo objetivo se crearon tres grupos según diagnóstico (TB, trastornos depresivos y sanos). Se comparó si las puntuaciones de riesgo genético para TB y esquizofrenia discriminaron entre el grupo con TB y el grupo de participantes sanos. También se comparó si la puntuación de riesgo genético para trastorno depresivo discriminó entre el grupo de trastornos depresivos y el de sanos. Para ello se utilizaron modelos lineales mixtos poligénicos que toman en cuenta la estructura familiar, utilizando el paquete GenABEL del programa R. El paquete GenABEL fue desarrollado para la realización de análisis de genoma completo de tipo cuantitativo con datos procedentes de familias extensas y de poblaciones genéticamente aisladas. Se puede encontrar información actualizada sobre el paquete GenABEL en el sitio web <http://www.genabel.org>. Las covariables utilizadas en los análisis fueron género, edad en la entrevista y el número de la familia.

Para el resto de los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS. Se consideraron significativos los valores con una $p < 0,05$.

4.2 SEGUNDO ESTUDIO (2013-2016)

En el segundo estudio se ha realizado una evaluación clínica más amplia, empleando más instrumentos de evaluación que en el primer estudio, incluyendo una evaluación neuropsicológica exhaustiva. Además, se ha recogido más material biológico para futuros estudios.

4.2.1 Diseño del segundo estudio

Se trató de un estudio con un diseño transversal en el que se reclutaron familias que presentaban al menos dos casos de TB de las ya reclutadas en el primer estudio. Se realizó una evaluación clínica y neuropsicológica y se les recogió una muestra de sangre. La recogida de información comenzó en el año 2013 y todavía está en curso, aunque para esta Tesis Doctoral se analiza la información recogida hasta Junio de 2016.

4.2.2 Ámbito del segundo estudio

El estudio ha sido realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental del Hospital Regional Universitario de Málaga, con la colaboración de las Unidades de Gestión Clínica de Salud Mental del Hospital de Antequera y del Hospital comarcal de la Axarquía.

4.2.3 Selección de la muestra del segundo estudio

Se han reevaluado en el curso de 3 años a 7 familias (rango: 1-30 individuos evaluados), con una muestra total de participantes de 76, de los cuales 50 fueron participantes reevaluados y 26 fueron nuevos participantes no evaluados en el primer estudio. A 4 participantes no se les pudo realizar la evaluación neuropsicológica pues solo accedieron a realizar la primera sesión de evaluación.

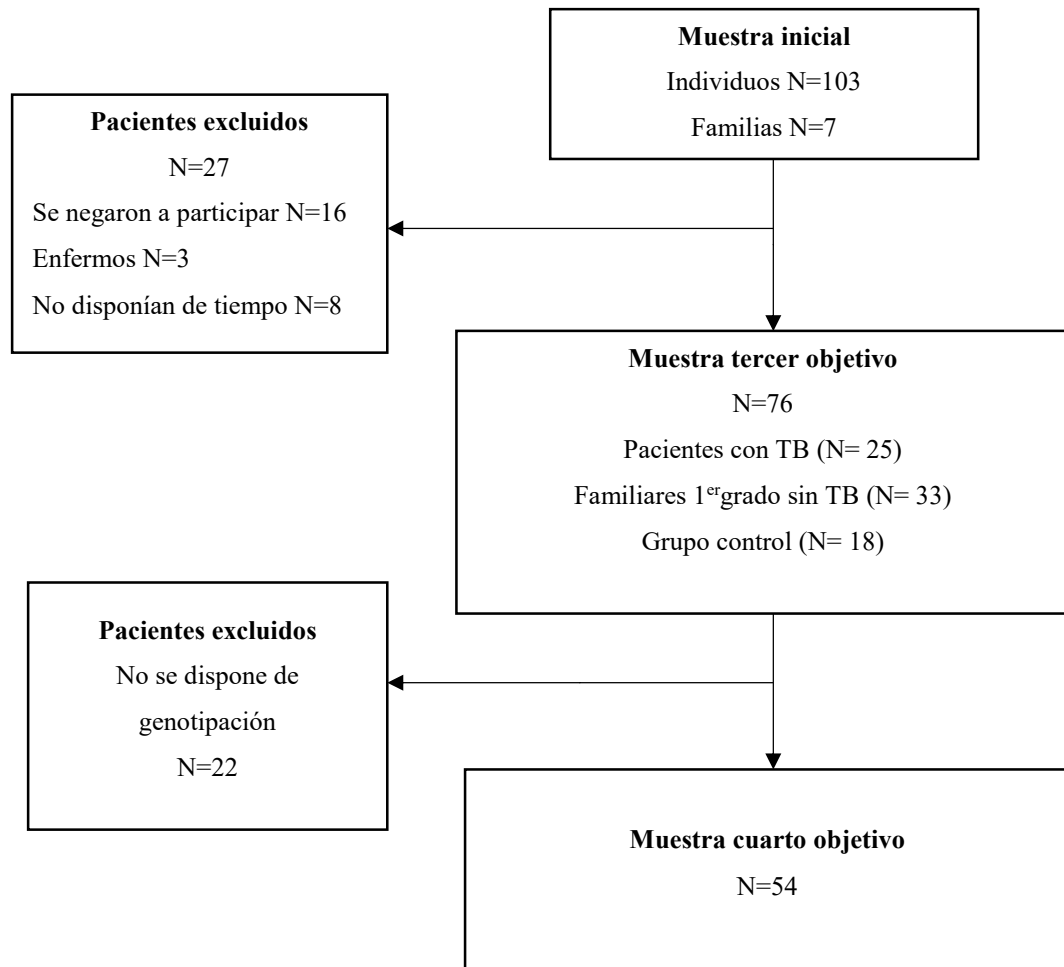
Concretamente, para confirmar la tercera hipótesis se crearon tres grupos: participantes diagnosticados de TB (TB I, TB II, TBNE y TEB), participantes con algún familiar de primer grado con TB y participantes sin ningún familiar de primer grado con TB (grupo control) y se comprobó si hubo diferencias en las variables neuropsicológicas, clínicas y psicopatológicas entre ellos. Para confirmar la cuarta hipótesis se analizó la asociación entre la puntuación genética de riesgo y las variables endofenotípicas seleccionadas en la muestra total. El número de familias y el número de miembros participantes aparece en la Tabla 3.

Tabla 3. Número de familias y número de miembros totales y miembros afectados de TB y TDMR por familia.

Nº de familias	Nº de individuos	Nº de individuos afectados
	N=76	N=36
7 familias de la provincia de Málaga	30	18
	24	8
	9	5
	5	1
	4	3
	3	1
	1	0

Nota: El número de individuos se refiere al número de participantes evaluados en cada familia.

Figura 2. Diagrama de flujo del reclutamiento de la muestra del segundo estudio.



TB: trastorno bipolar. PRG: puntuaciones de riesgo genético.

4.2.4 Instrumentos y variables del segundo estudio

El diagnóstico del participante se realizó mediante entrevistas diagnósticas estructuradas, la información aportada por familiares y si fue necesario, la información de su historia clínica. Si hubo discrepancias entre diferentes fuentes de información el diagnóstico se realizó mediante consenso de 2 o más investigadores (psiquiatras o psicólogos clínicos) con amplia experiencia clínica. Para realizar el diagnóstico se siguieron los criterios diagnósticos de investigación (*Research Diagnostic Criteria*, RDC) (Spitzer, 1978), y del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (American Psychiatric Association, 2000).

Se utilizaron los siguientes instrumentos:

- 1) La Entrevista Clínica Estructurada para el Eje 1 del DSM IV versión de investigación (*Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders SCID-I*) (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1994). La SCID-I es una entrevista semiestructurada que se emplea para los diagnósticos del eje I del DSM-IV. Mediante este tipo de entrevistas se mejora la fiabilidad y la validez diagnóstica y se trata de un instrumento sencillo y eficiente para la investigación.
- 2) EL OPCRIT (*Operational Criteria Checklist for Psychotic and Affective Illness*) (McGuffin et al., 1991). Escala de 90 ítems comentada anteriormente que evalúa la psicopatología afectiva y psicótica.
- 3) Inventario y Requisitos para Informantes Familiares (*Family Informant Schedule and Criteria*, FISC) (Mannuzza, Fyer, Endicott, 1985). Entrevistas con al menos un familiar para la confirmación del diagnóstico ya comentado anteriormente.
- 4) Una revisión de las historias clínicas para mejorar la fiabilidad diagnóstica.

Otras variables:

- 1) Variables sociodemográficas: edad al realizar la entrevista, género (Femenino/Masculino), estado civil (Casado/Separado o divorciado/Viudo/Soltero), nivel educativo (Estudios primarios o ninguno /Secundarios/Universitarios).
- 2) Variables clínicas: se evaluó la funcionalidad en las actividades diarias, los cinco grandes factores de personalidad, el estrés crónico, los síntomas psicopatológicos, el trauma en la infancia y adolescencia, la depresión actual, la autoeficacia percibida, el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y los ritmos circadianos. A continuación describimos los instrumentos utilizados para la evaluación:
 - a) *Functioning Assessment Short Test* (FAST) (Rosa et al., 2007). Se trata de una escala en versión española que mide funcionalidad en las actividades diarias en el momento actual, en el peor momento del paciente y en su mejor momento a lo largo de la vida. Consta de 24 ítems puntuados en una escala con un rango de 0 a 3. Cuenta con unas adecuadas medidas psicométricas: consistencia interna (alfa de Cronbach de 0.909), test-retest (ICC = 0.98), validez concurrente ($r = -0.903$, con el GAF) y validez discriminante.
 - b) *Big Five Inventory 10 Items Short Form* (BFI-10) (Rammstedt & John, 2007). Mide los cinco grandes factores de personalidad. Es la forma abreviada con solo 10 ítems del NEO-PI-R (Costa & McCrae, 1992). Cuenta con una adecuada fiabilidad y validez al compararse con su versión más extensa que está validada en lengua castellana (Sanz & García-Vera, 2009).
 - c) *Chronic Stress Screening Scale* (CSSS) (Schulz, Schlotz, & Becker, 2004). Se trata de un cuestionario estandarizado que mide estrés percibido en los últimos 3 meses. Consta de 12 ítems puntuados en una escala Likert de 0 a 4. Se utilizó la puntuación total que es la suma de todos los ítems y presenta un rango de 0 a 48

puntos. Cuenta con adecuadas medidas psicométricas y se tradujo al español para la realización del proyecto *ABiF*.

- d) *Brief Symptoms Inventory* (BSI) (Derogatis & Melisaratos, 1983). Versión reducida del SCL-90-R que cuenta con 53 ítems y mide variados síntomas psicopatológicos. Tiene una correlación con el SCL-90-R por encima de 0,90. Se utilizó la puntuación total que se obtiene sumando los ítems que se puntúan en una escala Likert de 0 a 4 (puntuación total con un rango de 0 a 212) y que expresa la intensidad de los síntomas en la última semana.
- e) *Childhood Trauma Screening* (CTS) (Grabe et al., 2012). Versión de 5 ítems del Childhood Trauma Questionnaire (CTQ; 28 ítems) (Bernstein et al., 2003) que evalúa el trauma en la infancia y que cubre abuso sexual, físico y emocional, y abandono físico y emocional. Presenta una correlación entre $r = 0,55$ y $0,87$ entre las dimensiones correspondientes del CTQ y una correlación de $0,88$ con la puntuación total del CTQ. El CTQ está validado en muestras españolas y cuenta con adecuadas medidas psicométricas (Hernandez et al., 2013).
- f) *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*. (CES-D) (Radloff, 1977). Es una escala que evalúa la depresión en los últimos 7 días. Cuenta con 20 ítems puntuados de 0 a 3 que cubren los síntomas depresivos más frecuentes y con una puntuación total entre 0 y 60. Cuenta con medidas psicométricas adecuadas y está validado en lengua española (Ruiz-Grosso et al., 2012).
- g) *General Self-efficacy Scale* (GSE) (Schwarzer & Jerusalem, 1995). Se trata de una medida de la autoeficacia percibida. Respecto a la consistencia interna la prueba cuenta con un alpha de Cronbach de entre $0,76$ y $0,90$ y adecuadas medidas de validez. Consta de 10 ítems que se puntúan entre 1 y 4. Está validada

al español y cuenta con adecuadas medidas psicométricas (De Las Cuevas & Peñate, 2015).

- h) *The Alcohol Use Disorders Identification* (Test AUDIT) (Babor, Higgins-Biddle, Saunders, & Monteiro, 2006). Test desarrollado por la Organización Mundial de la Salud y ampliamente utilizado internacionalmente para evaluar la dependencia de una persona hacia el alcohol. Cuenta con 10 ítems que evalúan el consumo en el último año y el mayor consumo a lo largo de la vida. Validado al español y con adecuadas medidas psicométricas (Rubio Valladolid, Bermejo Vicedo, Caballero Sánchez-Serrano, & Santo-Domingo Carrasco, 1998).
- i) *The Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND) (Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerstrom, 1991). Evalúa el consumo de tabaco en el último año y a lo largo de la vida. Cuenta con adecuadas medidas psicométricas y está validado al español (Becoña & Vázquez, 1998).
- j) *Reduced Horne and Ostberg questionnaire* (Chelminski, Petros, Plaud, & Ferraro, 2000). Se trata de la versión reducida de 5 ítems del *Horne and Ostberg morningness–eveningness questionnaire* (Horne & Ostberg, 1976). En la validación, el cuestionario reducido obtiene adecuadas correlaciones entre los ítems, así como, un coeficiente alpha elevado. El *Horne and Ostberg morningness–eveningness questionnaire* está adaptado y validado al español (Adan & Almirall, 1990).

Las variables y los instrumentos clínicos utilizados en el segundo estudio aparecen resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Variables psicopatológicas y clínicas e instrumentos de evaluación empleados en el segundo estudio.

Variables	Instrumentos de evaluación clínica	Detalles de los instrumentos de evaluación
Funcionalidad en las actividades diarias	Functional Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007)	24 ítems (Escala de 3-puntos) para evaluar el funcionamiento en el peor momento, el mejor momento y en el periodo actual.
Personalidad	Versión corta del Inventario de los Cinco Grandes (BFI) (Rammstedt & John, 2007)	10 ítems (5 opciones de respuesta) para evaluar los Cinco Grandes dimensiones de personalidad;
Estrés crónico y preocupación	Chronic Stress Screening Scale (CSSS) (Schulz et al., 2004)	12 ítems (5 opciones de respuesta) que evalúa estrés y preocupación.
Síntomas psicológicos	Brief Symptom Inventory (BSI) (Derogatis & Melisaratos, 1983)	53 ítems (Escala de 5 opciones) para evaluar la carga de los síntomas mentales
Trauma infantil	Childhood Trauma Screener (CTS) (Grabe et al., 2012)	Versión breve de 5 ítems de la Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)
Síntomas depresivos en la semana previa	The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (Radloff, 1977)	20 ítems (Escala de 4 opciones)
Autoeficacia	General Self-Efficacy Scale (GSE) (Schwarzer & Jerusalem, 1995)	10 ítems (4 opciones de respuesta) para evaluar la autoeficacia percibida.
Consumo y dependencia de Alcohol	Test AUDIT (Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, 2006)	Cuestionario de 10 ítems desarrollado por la OMS.
Consumo y dependencia de Nicotina	Test de Fagerström FTND (Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerstrom, 1991)	Cuestionario de 10 ítems para evaluar la intensidad física de la adicción a la nicotina
Ritmos circadianos	Cuestionario Reducido de Horne and Ostberg (Chelminski et al., 2000)	Escala de 5 ítems que evalúa si la matutinidad o vespertinidad de la persona.

3) Variables Neuropsicológicas: la evaluación neuropsicológica comprende tanto pruebas seleccionadas del *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (Sahakian & Owen, 1992), como otras pruebas no computerizadas de papel y lápiz. El CANTAB es una prueba que se administra mediante una pantalla táctil, siendo todos los test estandarizados y validados. Los datos son inmediatamente almacenados, pudiéndose ser descargados en cualquier momento para su análisis. A continuación describimos todas las pruebas empleadas:

a) *Stop Signal Task* (CANTAB). Mide la inhibición de respuesta, que se encuentra dentro de las funciones ejecutivas. La prueba se distribuye en 4 bloques con 60 intentos cada uno. Se les instruye a los participantes para que respondan lo más rápidamente posible a un estímulo (una flecha señalando a izquierda o derecha) en un cursor con dos botones (*go*trial) y que no responda si aparece una señal acústica (*stop*trial; 25% de las ocasiones). El tiempo entre la aparición de la flecha y la señal acústica en los *stop*trials se va adaptando al desempeño del participante (comenzando por 250 milisegundos, si acierta disminuye 50 milisegundos y si falla aumenta 50 milisegundos). La medida principal es el *stop-signal reaction time* (SSRT), que se define como la media del tiempo de reacción necesario para que el participante inhiba correctamente un 50% de los *stop*trials. Otras medidas son el tiempo de reacción en los *go*trials, la dirección de los errores y el porcentaje de inhibición en los *stop*trials.

b) *Cambridge Gambling Task* (CANTAB). Mide la toma de decisiones y la conducta de riesgo, que también se incluyen dentro de las funciones ejecutivas. La prueba consiste en la presentación en la parte superior de la pantalla de diez cuadrados, algunos de los cuales son rojos y otros azules, cambiando los colores de proporción en cada prueba. Debajo de uno de los cuadrados se esconde una

señal amarilla y el participante tiene que intentar averiguar si se encuentra debajo de un cuadrado azul o rojo. El participante empieza con 100 puntos y puede seleccionar una cantidad en un recuadro a su derecha, la cual ganará si acierta de color y perderá si no acierta. Esta cantidad que aparece en un recuadro a la derecha comienza siendo pequeña y va aumentando hasta casi el total de los puntos con que cuenta el participante (condición ascendente). Al participante se le instruye que intente hacer el máximo de puntos posibles sin quedarse sin nada. Después de 4 bloques hay un cambio y la cantidad que el participante juega comienza siendo grande y va descendiendo si espera (condición descendente). La puntuación principal es la calidad de las decisiones (porcentaje de veces que el paciente juega de acuerdo a las probabilidades). Otras medidas son el tiempo de deliberación, la conducta de riesgo, el riesgo ajustado, la proporción total de apuestas y la aversión a la espera.

- c) *Information Sampling Task* (CANTAB). Prueba para evaluar la impulsividad y la toma de decisiones. Al participante se le presenta una formación de cuadrados grises de 5x5 y dos cuadrados en la parte de debajo de la pantalla de dos diferentes colores y que irán cambiando de color en los sucesivos ensayos. Si el participante toca uno de los cuadrados grises aparecerá uno de los dos colores de los cuadrados de la parte de abajo. Al participante se le instruye que tiene que averiguar de qué color hay más cuadrados y que elija el color tocando uno de los dos cuadrados de la parte baja de la pantalla cuando crea saber la respuesta. Hay dos condiciones con 10 intentos cada una. En la primera independientemente de los cuadrados que abra el participante ganará 100 puntos (condición fija), mientras que en la segunda se va restando a la cantidad total (250) 10 puntos por cada cuadrado abierto (condición decreciente). La medida principal de resultado

es el número de cajas abiertas en la condición fija. Otras medidas son el número de cajas abiertas en la condición decreciente, media correcta de P (una medida de calidad en la toma de decisiones) en la condición fija y decreciente y número de errores en la condición fija y decreciente.

- d) *Stockings of Cambridge Test* (CANTAB). Es una versión de la Torre de Londres que es ampliamente utilizado para evaluar la planificación espacial, que forma parte de las funciones ejecutivas. La prueba consiste en mover unas bolas de tres colores diferentes de tal manera que queden apiladas siguiendo un modelo presentado en la parte superior de la pantalla. La medida principal utilizada fue el número de pruebas completadas con los mínimos movimientos necesarios. Otras medidas utilizadas fueron el tiempo de ejecución (en el primer movimiento y en completar la prueba).
- e) *Intra/Extra Dimensional Shift* (CANTAB). Se trata de una medida de flexibilidad cognitiva y adquisición de reglas. Es una prueba análoga al Test de Identificación de Cartas de Wisconsin. En la prueba aparecen dos tipos de estímulos: formas de color rosa (condición intradimensional) y líneas blancas (condición extradimensional). A través de *feedback* el participante aprende cuál es la respuesta correcta y tras 6 intentos correctos la máquina cambia las reglas o los estímulos. Al comienzo, la respuesta correcta está basada en la forma de color rosa (intradimensional) y posteriormente cambia a la línea blanca (extradimensional). La prueba termina cuando el participante falla en alcanzar la siguiente fase tras 50 intentos. La principal variable fue el número de errores en la condición extradimensional (*EDSerrors*). Otras medidas fueron el número de fases completadas, número de ensayos correctos y el número de errores.

- f) *Trail Making Test* (Parte A y B) (Bowie & Harvey, 2006). Consiste en una medida de velocidad de procesamiento cognitivo y cambio de tarea. Tiene dos partes. En la parte A, el participante tiene que unir consecutivamente unos números sin levantar el lápiz del papel en el menor tiempo posible. En la parte B es el mismo sistema pero se alternan números y letras.
- g) *Digit Span* (hacia delante y hacia atrás) HAWIE-R (Tewes & Wechsler, 1991). Prueba clásica para evaluar la memoria de trabajo. Consiste en la repetición inmediata de una serie de números que el investigador lee, primero de forma directa y después de forma inversa. La puntuación es el número de ensayos correctos y se finaliza cuando el participante falla dos veces seguidas la misma cantidad de números.
- h) *Hopkings Verbal Learning Test-Revised* (Benedict, Schretlen, Groninger, & Brandt, 1998). Prueba clásica que evalúa memoria declarativa o verbal. Consiste en la repetición inmediata de una lista de 12 palabras. Se repite 3 veces la lista y la puntuación total es el número de palabras totales recordadas sumando los 3 intentos.
- i) Test de Acentuación de Palabras TAP (Gomar et al., 2011). Es una estimación de la inteligencia premórbida, ya que la lectura de palabras es muy resistente al deterioro cognitivo. La prueba consiste en la lectura de 30 palabras que están escritas sin su acentuación correspondiente y que, por tanto, el participante tiene que conocer para poder leerlas correctamente. La puntuación es la suma de palabras leídas adecuadamente.

Un resumen de las variables neuropsicológicas, las pruebas utilizadas y una breve descripción de las mismas aparecen en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables neuropsicológicas e instrumentos utilizados en el segundo estudio.

Variable Neuropsicológica	Instrumentos	Descripción de la prueba
Inhibición de respuesta	Stop Signal Task	Inhibición de respuesta en una prueba de tiempo de reacción con elección de respuesta.
Toma de decisiones y conducta de riesgo	Cambridge Gambling Task	Control de la impulsividad y conducta de riesgo en una situación de elección y recompensa con diferentes probabilidades de acierto.
Impulsividad reflexiva	Information Sampling Task	Elección de respuesta en una situación de incertidumbre.
Planificación espacial	Stockings of Cambridge	Tarea que requiere planificación espacial y habilidades motoras
Flexibilidad cognitiva	Intra / Extradimensional Shift	Identificación de patrones y cambio dimensional en tarea de elección.
Velocidad de procesamiento y cambio de tarea	Trail Making Test (Bowie & Harvey, 2006)	Unión con el lápiz de una series de números y letras en el menor tiempo posible.
Memoria de trabajo	Digit span hacia delante y hacia atrás del HAWIE-R (Tewes & Wechsler, 1991)	Repetición de números de forma directa e inversa.
Memoria declarativa o verbal	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (Benedict, Schretlen, Groninger, & Brandt, 1998)	Memorización de una lista de palabras.
Inteligencia premórbida	Test de Acentuación de Palabras TAP (Gomar et al., 2011)	Lectura de palabras infrecuentes y con acento irregular en Español

Nota. CANTAB: *Cambridge Neuropsychological Test Automated Batter*

Recolección del material biológico:

En el segundo estudio se ha recogido una muestra de 30 ml de sangre para extracción de DNA (10mls) y además se han recogido muestras para futuros estudios de células madre pluripotentes (iPSCs) (5mls); ARNm (5mls); y expresión de proteínas y metabolómica (5mls). También se ha recogido una muestra de cabello para la medición del cortisol y hormonas como la testosterona, progesterona dehidroepiandrosterona (en futuros estudios). Las muestras de material biológico están siendo almacenadas en el biobanco del Hospital Regional Universitario de Málaga, en el Instituto Central de Salud Mental de Mannheim, y en el Instituto de Genética Humana de Bonn, todo ello de acuerdo a las guías internacionales de protección de datos.

4.2.5 Procedimiento del segundo estudio

Se contactó con los miembros de las familias evaluados en el primer estudio y que residían en la provincia de Málaga. El reclutamiento se realizó a partir de los datos disponibles del primer estudio. Además, se solicitó la participación de otros miembros familiares a través de los sujetos que aceptaron participar, para así poder incorporar nuevos miembros que no participaron en el primer estudio. Todas las evaluaciones fueron realizadas por el doctorando, que fue entrenado para la realización de los cuestionarios y las pruebas neuropsicológicas por los psiquiatras: Marcella Rietschel, Fermín Mayoral y Markus Nöthen, y la psicóloga Jana Strohmaier. Los participantes fueron citados al menos una vez en el Hospital Civil de Málaga para realizar la extracción sanguínea por un enfermero y para poder realizar el procesamiento y almacenaje de las muestras en el biobanco. Generalmente se llevaron a cabo las evaluaciones en dos sesiones, debido a su larga duración, siempre que existió

disponibilidad del participante. Si la disponibilidad era limitada se realizó la evaluación en una sola sesión. La duración de la evaluación está comprendida entre 4-6 horas aproximadamente.

4.2.6 Consideraciones éticas del segundo estudio

El protocolo del estudio de seguimiento fue aprobado por el comité provincial de ética de Málaga. El consentimiento informado ha sido actualizado con respecto al estudio original, siendo mucho más detallado que el anterior y añadiendo aspectos éticos que han surgido debido a los nuevos avances tecnológicos. Entre estos avances se podría destacar la posibilidad de la amplia secuenciación genética llevada a cabo en el contexto de investigación. Este consentimiento tiene en cuenta la confidencialidad de la información obtenida, la seguridad y protección de la información y la posibilidad de informar sobre hallazgos casuales. La confidencialidad y el hecho de compartir información genética con familiares puede resultar particularmente problemático en los casos donde la secuenciación en amplia escala genera hallazgos secundarios (Lucassen & Parker, 2010). Por ejemplo, si una mutación dominante heredada asociada al cáncer es identificada casualmente en un miembro de la familia, esta persona puede no querer compartir la información con sus hijos, aunque el cáncer puede ser prevenible. Por tanto, en el estudio se han seguido las últimas recomendaciones sobre el consentimiento tales como las del EURAT (*Ethical and Legal Aspects of Whole Genome Sequencing*), y las proveniente de los debates y regulares encuentros sobre cuestiones éticas con los representantes de las comisiones éticas europeas, así como, expertos legales. Durante el proceso de consentimiento informado, los participantes del estudio deben indicar si desean ser informados de potenciales hallazgos secundarios. También deben indicar si

permiten ser contactados en el futuro para nuevas investigaciones, por ejemplo, para estudios de neuroimagen o una ampliación de la evaluación neuropsicológica.

4.2.7 Análisis estadísticos del segundo estudio

Para responder a la tercera hipótesis se realizó una comparación entre 3 grupos (TB, familiares de primer grado y controles sin ningún familiar de primer grado con TB) y se utilizó la prueba Anova para comparaciones de más de 2 grupos. La prueba de normalidad se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y la de igualdad de las varianzas según la prueba de Bartlett. Si no se cumplieron los criterios de normalidad e igualdad de varianzas se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Para responder a la cuarta hipótesis se realizó un análisis con toda la muestra. Se empleó un análisis de correlación mediante la Rho de Spearman, ya que no se cumplían los supuestos de normalidad. También para controlar por posibles variables confusoras se aplicó un análisis de covarianza (ANCOVA). Para el estudio de la asociación entre puntuación genética de riesgo y variables cognitivas se introdujeron para su control las siguientes variables confusoras: edad, inteligencia pre-mórbida (TAP) y nivel educativo. En un segundo modelo se introdujeron como variables confusoras: la edad, el diagnóstico (TB/no TB) y los síntomas depresivos actuales (escala CES-D). Para el estudio de la asociación entre puntuación genética de riesgo y el resto de variables se introdujeron para su control las siguientes variables confusoras: edad y género. Se utilizó la corrección de Bonferroni cuando se realizaron múltiples comparaciones.

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS. Se consideraron significativos los valores con una $p < 0,05$.

4.3 CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO

A continuación se explica el procedimiento por el cual se calculó la puntuación de riesgo genético en un subgrupo del primer (N = 389) y segundo estudio (N = 54). Para el genotipado amplio del genoma se utilizó el *Illumina Infinium PsychArray BeadChip (PsychChip)*. Los controles de calidad y las imputaciones se realizaron tal y como han descrito previamente Ripke et al. (2014). Los datos genotípicos fueron imputados siguiendo el *1000 Genomes Phase 3 reference panel*, usando SHAPEIT y IMPUTE2. los datos resultantes contuvieron 8.628.089 de variantes de alta calidad con un MAF de al menos 1%. La puntuación de riesgo poligénico para el TB ha sido calculado usando el ultimo corte del *Psychiatric Genetic Consortium for Bipolar Disorder Working Group*. Puesto que varios trastornos mentales comparten riesgo genético también se ha calculado una puntuación de riesgo para esquizofrenia usando el set de datos de 2014 del *Psychiatric Genetic Consortium for Schizophrenia Working Group*, y la puntuación de riesgo genético para trastorno depresivo mayor usando los datos del último corte del *Psychiatric Genetic Consortium for Major Depressive Disorder Working Group*. Para el cálculo de la puntuación de riesgo genético se excluyeron los miembros familiares de este estudio incluidos en los datos del *Psychiatric Genetic Consortium*. Se calcularon 11 puntuaciones de riesgo genético para cada trastorno incluyendo los SNPs con los siguientes valores de p : 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,001, 0,0001, $1e^{-05}$, $1e^{-06}$, $1e^{-07}$, $5e^{-08}$ y $1e^{-08}$. Se calculó la significación para cada una de ellas mediante bootstrapping y se utilizó la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones. Para posteriores análisis se utilizó la puntuación de riesgo genético con el punto de corte que demostró estar asociado con mayor significación al estatus diagnóstico(afectado-sano).

5. RESULTADOS

Los resultados de esta Tesis Doctoral se dividen en dos grandes apartados que corresponden a los dos estudios incluidos. Del primer estudio se presentarán el análisis descriptivo de la muestra, las diferencias clínicas y psicopatológicas entre aquellos participantes con TB y TDMR, y los análisis sobre la capacidad de las puntuaciones de riesgo genético para discriminar entre casos con TB y trastornos depresivos y familiares sanos. Del segundo estudio se presentará un análisis descriptivo de la muestra, un análisis por grupos de riesgo familiar según grado de parentesco y un último análisis para estudiar la asociación de la puntuación genética de riesgo con algunas variables neuropsicológicas y clínicas que se han propuesto como endofenotipos o fenotipos intermedios del TB.

5.1 RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO

5.1.1 Descripción de la muestra inicial

La muestra inicial del primer estudio (N=1174) tuvo una media de edad de 48,68 años (DT=17,85), y en general un nivel educativo bajo, ya que no tenían estudios o solo estudios primarios un 77,73% de los participantes. La mayoría estaban casados (71,5%) y un bajo porcentaje solteros (16,79%) o separados (1,11%). Entre grupos diagnósticos (30,24% TB, 14,39% TDMR y 55,37% otros) hubo diferencias en la edad, siendo aquellos con un diagnóstico de TB más jóvenes (M=46,40), que los que tenían TDMR (M=52,54) y la categoría otros (M=49,22) ($p=0,003$), no existiendo diferencias entre los que presentaban trastorno depresivo mayor recurrente y la categoría otros (sin diagnóstico o con otros diagnósticos de salud mental). También hubo diferencias en el género al ser más frecuente el género femenino en los participantes con TB (57,7%) y con TDMR (72,2%), en comparación con el resto (41,4 %) ($p< 0.001$). Así mismo,

estuvieron más frecuentemente solteros o separados los participantes con TB (24,2 y 2,3% respectivamente) que los que presentaban trastorno depresivo mayor recurrente (17,4 y 0% respectivamente) y el resto (12,6 y 0% respectivamente) ($p<0,001$). Los resultados en las variables sociodemográficas aparecen resumidas en la Tabla 6.

Tabla 6. Características sociodemográficas de la muestra inicial del primer estudio. N=1174.

Características sociodemográficas	TB (N=355) M (DT)	TDMR (N=169) M (DT)	Otros* (N=650) M (DT)	Kruskal Wallis/ <i>p</i>
Edad al realizar la entrevista (N=806)	46,40 (16,3) ^a	52,54 (17,5) ^b	49,22 (18,9) ^{ab}	11,54/0,003
	TB N (%)	TDMR N (%)	Otros N (%)	
Género (Femenino) (N=1174)	205 (57,7) ^a	127 (72,2) ^b	267 (41,4) ^c	60,84/<0,001
Estado Civil (N=1167)				38,33/<0,001
Casado	242 (68,9)	121 (72,5)	540 (83,2)	
Separado o divorciado	8 (2,3)	0	5 (0,8)	
Viudo	16 (4,6)	17 (10,2)	22 (3,4)	
Soltero	85 (24,2)	29 (17,4)	82 (12,6)	
Nivel educativo (N=1163)				10,97/0,027
Estudios primarios o ninguno	252 (72,2)	127 (76,5)	525 (81,0)	
Estudios secundarios	73 (20,9)	28 (16,9)	87 (13,4)	
Estudios universitarios	24 (6,9)	11 (6,6)	36 (5,6)	

Nota. TB: Trastorno Bipolar; TDMR: Trastorno Depresivo Mayor Recurrente; M: Media; DT: Desviación Típica.

Diferentes letras como superíndices (^{a, b, c}) en los grupos significan diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

*La categoría Otros incluye: Sin diagnóstico de salud mental (N=568) u otros diagnósticos de salud mental (Trastornos depresivos N=47, Abuso o dependencia de sustancias N=31, Agorafobia N=1, Esquizofrenia N=2, Esquizoafectivo N=1)

De la muestra del primer estudio, 389 participantes contaban con los datos genéticos y se les calcularon diferentes puntuaciones de riesgo. En la Tabla 7 aparecen las características sociodemográficas de la muestra que contaba con la puntuación de riesgo poligénico. No hubo diferencias en cuanto a la edad, nivel educativo y estado civil, aunque sí en cuanto al género, siendo mayor la proporción de mujeres en el grupo con TB (60,8%) y en el de trastornos depresivos (69,2%) que en el grupo de familiares sanos (33,8%) ($p < 0,001$).

Tabla 7. Características sociodemográficas de los participantes a los que se calculó la puntuación de riesgo poligénico en el primer estudio. N=389.

Características sociodemográficas	TB (N=166) M (DT)	Trastornos depresivos (N=78) M (DT)	Sanos (N=145) M (DT)	Z	p
Edad al realizar la entrevista (N=389)	44,38 (16,49) ^a	49,01 (17,42)	47,40 (18,26)	6,489	0,090
	TB N (%)	Trastornos depresivos N (%)	Familiares Sanos N (%)	χ^2	p
Género (Femenino) (N=389)	101 (60,8)	54 (69,2)	49 (33,8)	42,409	<0,001
Estado Civil (N=384)				5,021	0,832
Casado	104 (63,08)	52 (66,7)	103 (71,0)		
Separado-divorciado	5 (3,1)	1 (1,3)	2 (1,4)		
Viudo	10 (6,1)	7 (8,9)	7 (4,8)		
Soltero	44 (27,0)	18 (23,1)	33 (22,7)		
Nivel educativo (N=384)				3,961	0,682
Estudios primarios o ninguno	114 (72,2)	55 (71,4)	101 (71,1)		
Estudios secundarios	36 (22,8)	16 (20,8)	35 (24,6)		
Estudios universitarios	8 (5,1)	6 (7,8)	6 (4,2)		

M: Media; DT: Desviación

TB: Trastorno Bipolar

5.1.2 Primer objetivo. Resultados de la comparación en las variables clínicas y psicopatológicas entre participantes con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor recurrente.

A continuación se presentan los resultados para responder al primer objetivo en relación a las variables clínicas y psicopatológicas. El grupo de participantes con TB, en comparación con el grupo con un diagnóstico de TDMR comenzaron más jóvenes su primer tratamiento en salud mental (27,07 frente a 34,64 años de media; $p<0,001$) y tuvieron más jóvenes su primer episodio (24,71 frente a 29,17 años; $p=0,004$), presentaron más frecuentemente tratamiento continuo en salud mental (73,2% frente a 54,6%; $p<0,001$), algún intento de suicidio (22,6% frente a 7,5%; $p<0,001$), incapacidad de trabajar durante al menos 6 meses en los 5 años anteriores a la entrevista (32,0% frente a 21,4%; $p<0,001$) y alguna hospitalización psiquiátrica (42,1% frente a 5,3%; $p<0,001$). También presentaron diferencias teniendo en cuenta los episodios depresivos: episodios depresivos más largos de tres meses (93,5% frente a 87,3%, $p=0,022$), y más frecuentemente hospitalizaciones en unidades de salud mental debido a episodios depresivos (15,3% frente a 4,7%; $p<0,001$), intentos de suicidio durante estos episodios depresivos (19,5% frente a 8,3%; $p<0,001$) y síntomas psicóticos (delirios; 10,9% frente a 3,6%; $p=0,005$) durante dichos episodios. Las características clínicas aparecen resumidas en la Tabla 8.

Tabla 8. Diferencias clínicas entre los individuos con trastorno bipolar (tipo I, tipo II, no especificado o trastorno esquizoafectivo tipo bipolar) y trastorno depresivo mayor recurrente. N=524.

Características clínicas	TB N=355 M (DT)	TDMR N=169 M (DT)	<i>t</i> student o Mann Whitney/ <i>p</i>
A lo largo de la vida			
Edad en el primer tratamiento en SM (N=362)	27,07 (11,1)	34,64 (13,6)	-4,78/<0,001
Edad en la primera hospitalización en SM (N=140)	30,16 (12,0)	28,60 (11,0)	-0,17/0,862
Numero de intentos de suicidio (N=93)	1,88 (1,4)	1,46 (1,1)	-1,37/0,171
Durante los episodios depresivos			
Edad en el primer episodio (N=462)	24,71 (11,7)	29,17 (15,3)	-2,91/0,004
Características clínicas	TB N (%)	TDMR N (%)	<i>Chi</i> Cuadrado/ <i>p</i>
A lo largo de la vida			
Tratamiento previo continuado (N=484)	243 (73,2)	83 (54,6)	16,38/<0,001
Hospitalización en SM (N=524)	149 (42,1)	9 (5,3)	73,83/<0,001
Duración de la hospitalización en SM > 3 meses (N=144)	65 (47,4)	2 (28,6)	0,95/0,329
Abuso de alcohol (N=524)	34 (9,6)	8 (4,7)	3,74/0,053
Abuso de drogas (N=524)	22 (6,2)	6 (3,5)	1,64/0,201
Personalidad Ciclotímica (N=524)	34 (9,6)	13 (7,6)	0,54/0,463
Intentos de suicidio (N=524)	80 (22,6)	13 (7,5)	17,59/<0,001
Incapaz de trabajar ≥ 6 meses en los últimos 5 años por problemas psicológicos (N= 500)	109 (32,0)	34 (21,4)	46,20/<0,001
Durante los episodios depresivos			
>4 episodios (N=519)	268 (76,1)	122 (72,6)	0,75/0,386
Episodio más largo (>3 meses) (N=502)	314 (93,5)	145 (87,3)	5,28/0,022
Hospitalización en SM (N=508)	52 (15,3)	8 (4,7)	12,18/<0,001
Medicación (N=510)	306 (90,0)	149 (87,6)	0,65/0,419
TEC (N=507)	10 (3,0)	5 (3,0)	0/1
Intento de suicidio (N=506)	66 (19,5)	14 (8,3)	10,56/ 0,001
Alucinaciones (N=508)	28 (8,3)	8 (4,7)	2,13/0,145
Delirios (N=508)	37 (10,9)	6 (3,6)	7,89/0,005
Durante los episodios maniacos			
>4 episodios (N=351)	172 (48,7)		
Episodio más largo(>1 mes) (N=267)	135 (40,6)		
Hospitalización en SM (N=267)	123 (46,1)		
Medicación (N=267)	242 (90,6)		
Intento de suicidio (N=265)	14 (5,3)		
Alucinaciones (N=266)	18 (6,8)		
Delirios (N=267)	208 (77,9)		

Nota. TB: Trastorno Bipolar; TDMR: Trastorno Depresivo Mayor Recurrente; M: Media; DT: Desviación Típica; TEC: Terapia Electro Convulsiva. SM: Salud Mental.

Respecto a las variables psicopatológicas y teniendo en cuenta los resultados en las dimensiones sintomáticas del OPCRIT, el grupo de participantes diagnosticados de TB tuvieron una puntuación más elevada en las dimensiones de excitación y manía (8,555 frente a 0,089; $p<0,001$), depresión (8,967 frente a 8,199, $p<0,001$), síntomas positivos (0,356 frente a 0,089; $p=0,002$) y síntomas negativos (0,023 frente a 0,002; $p=0,011$). Los resultados de las dimensiones sintomáticas y los diferentes síntomas aparecen en la Tabla 9. Entre los síntomas depresivos en el grupo de TB fue significativamente más frecuente la ideación de suicidio (0,818 frente a 0,714; $p=0,022$) y el despertar temprano (0,906 frente a 0,018; $p<0,001$) mientras que el grupo de trastorno depresivo mayor recurrente fue más frecuente el enlentecimiento psicomotor (0,956 frente a 1; $p=0,025$) y la pérdida de energía (0,960 frente a 1; $p=0,035$).

Tabla 9. Diferencias en las variables psicopatológicas entre los individuos con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor recurrente en el primer estudio. N=388.

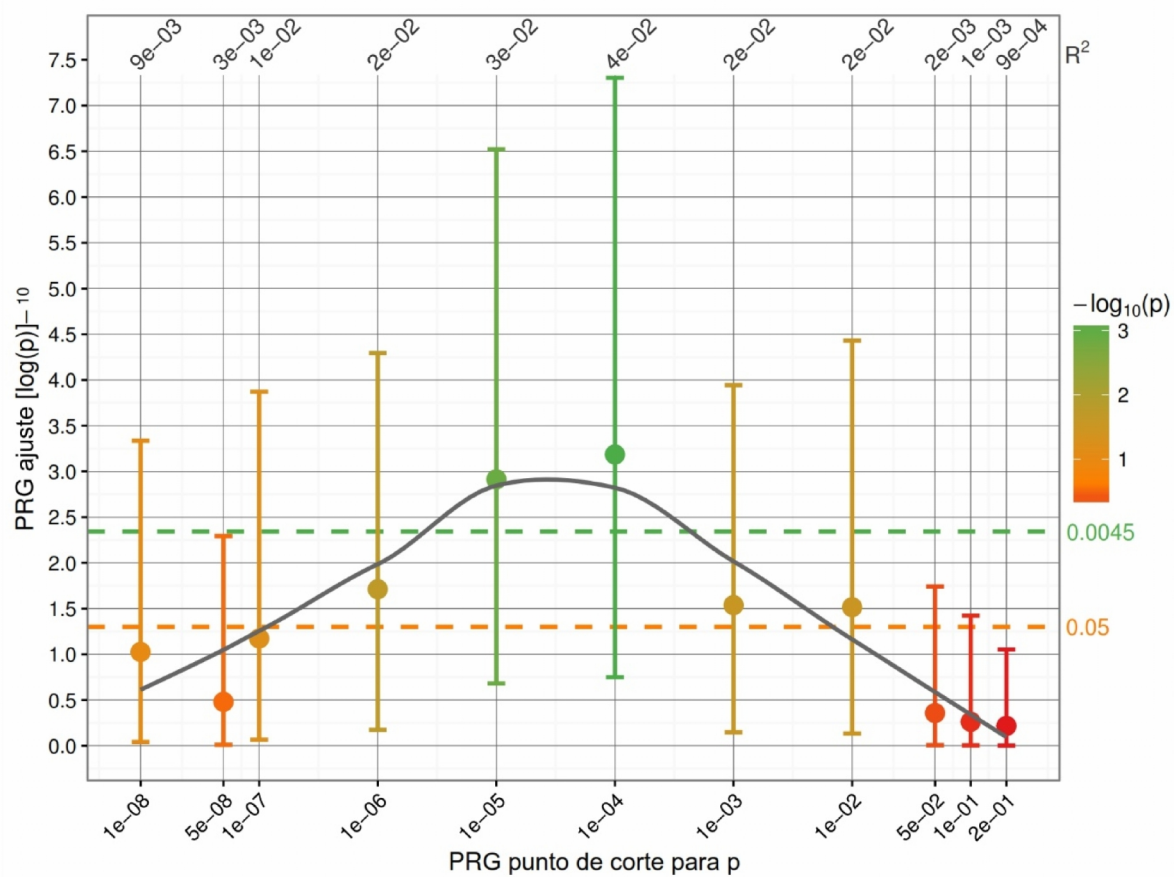
Variables a lo largo de la vida (OPCRIT)	TB (N=276) M (DT)	TDMR (N=112) M (DT)	Mann Whitney/ <i>p</i>
Excitación o manía	8,555 (1,378)	0,089 (0,834)	-16,12/<0,001
Actividad excesiva	0,899 (0,302)	0,009 (0,945)	-16,54/<0,001
Actividades imprudentes	0,221 (0,417)	0	-5,41/<0,001
Distraibilidad	0,898 (0,302)	0,009 (0,094)	-16,54/<0,001
Reducida necesidad de dormir	0,942 (0,234)	0,018 (0,133)	-17,59/<0,001
Presión del habla	0,971 (0,168)	0,009 (0,094)	-18,56/<0,001
Pensamientos apresurados	0,942 (0,235)	0,009 (0,094)	-17,72/<0,001
Humor elevado	0,978 (0,146)	0,009 (0,094)	-18,89/<0,001
Incremento de autoestima	0,993 (0,085)	0,009 (0,094)	-19,27/<0,001
Depresión	8,967 (1,902)	8,199 (1,004)	-8,824/<0,001
Disforia	0,956 (0,204)	0,964 (0,186)	-0,348/0,728
Ideación de suicidio	0,818 (0,385)	0,714 (0,454)	-2,283/0,022
Pérdida de energía	0,960 (0,196)	1 (0)	-2,141/0,032
Pérdida de placer	0,942 (0,234)	0,982 (0,133)	-1,700/0,089
Pobre concentración	0,927 (0,260)	0,964 (0,186)	-1,136/0,174
Autoreproche excesivo	0,822 (0,382)	0,741 (0,440)	-2,279/0,070
Disminución de la libido	0,942 (0,234)	0,929 (0,259)	0,498/0,618
Actividad enlentecida	0,956 (0,204)	1(0)	-2,339/0,025
Variación del humor diurna	0,692 (0,462)	0,661 (0,476)	-0,600/0,549
Insomnio inicial	0,935 (0,247)	0,982 (0,133)	-1,909/0,056
Despertar temprano	0,906 (0,293)	0,018 (0,133)	-16,589/<0,001
Apetito pobre	0,902 (0,298)	0,884 (0,322)	-0,535/0,593
Síntomas positivos	0,356 (0,873)	0,089 (0,414)	-3,106/0,002
Delirios de persecución	0,098 (0,298)	0,036 (0,186)	-2,042/0,041
Alucinaciones auditivas en tercera persona	0,025 (0,157)	0	-1,669/0,089
Inserción del pensamiento	0	0	
Delirios de influencia	0,054 (0,227)	0,009 (0,094)	-2,036/0,042
Delirios de pasividad	0	0	
Desorganización	0,027 (0,300)	0 (0)	-1,106/0,269
Discurso difícil de entender	0,007 (0,085)	0	-0,902/0,367
Trastorno positivo del pensamiento formal	0,004 (0,060)	0	-0,637/0,524
Afecto inapropiado	0	0	
Conducta bizarra	0	0	
Síntomas negativos	0,023 (0,072)	0,002 (0,033)	-2,548/0,011
Trastorno negativo del pensamiento formal	0	0	
Afecto restringido	0,091 (0,287)	0,018 (0,133)	-2,548/0,011
Embotamiento afectivo	0	0	

Nota. TB: Trastorno Bipolar; M: Media; DT: Desviación Típica; OPCRIT: The Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness. El rango en las puntuaciones de las dimensiones estuvo entre 0-10,

5.1.3 Segundo objetivo. Poder predictivo diagnóstico de la puntuación de riesgo genético.

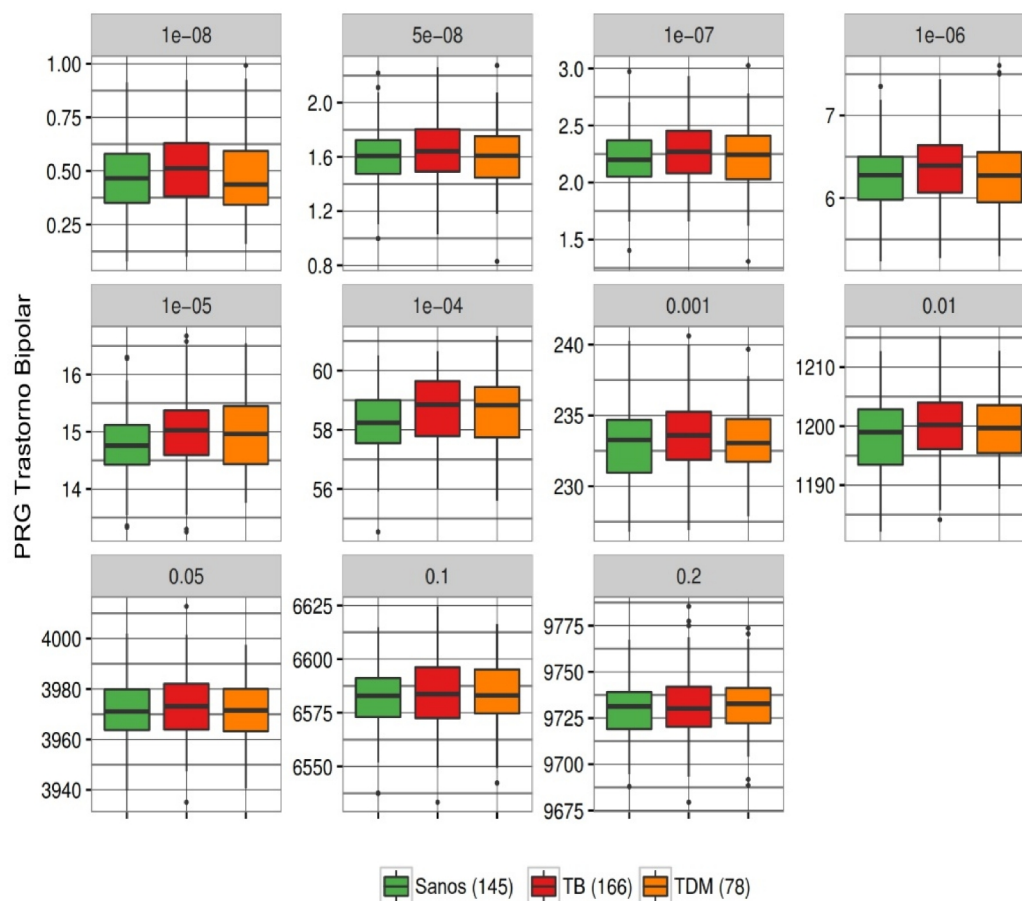
Para alcanzar el segundo objetivo se realizó un análisis para el establecimiento del punto de corte para la elección de SNPs que fuera más predictiva para el TB. En el análisis el punto de corte $p < 0,0001$ fue el más predictivo con la puntuación de riesgo genético para TB. En la Figura 3 aparece reflejado el análisis y el poder predictivo de los diferentes puntos de corte para la elección de SNPs para el TB. Los resultados para los tres grupos (TB, participantes sanos y trastornos depresivos) empleando diferentes puntos de corte aparecen reflejados en la Figura 4. Teniendo en cuenta aquellos SNPs seleccionados con el punto de corte de $p < 0,0001$, hubo diferencias significativas entre los participantes afectados de TB y los participantes sanos ($p = 0,00065$). La puntuación de riesgo para TB explicó un 3,7 % de la varianza del diagnóstico de TB ($R^2 = 0,037$).

Figura 3. Análisis de sensibilidad para los diferentes puntos de corte para el valor de p para la elección de SNPs para la elaboración de la puntuación de riesgo genético.



PRG: puntuación de riesgo genético

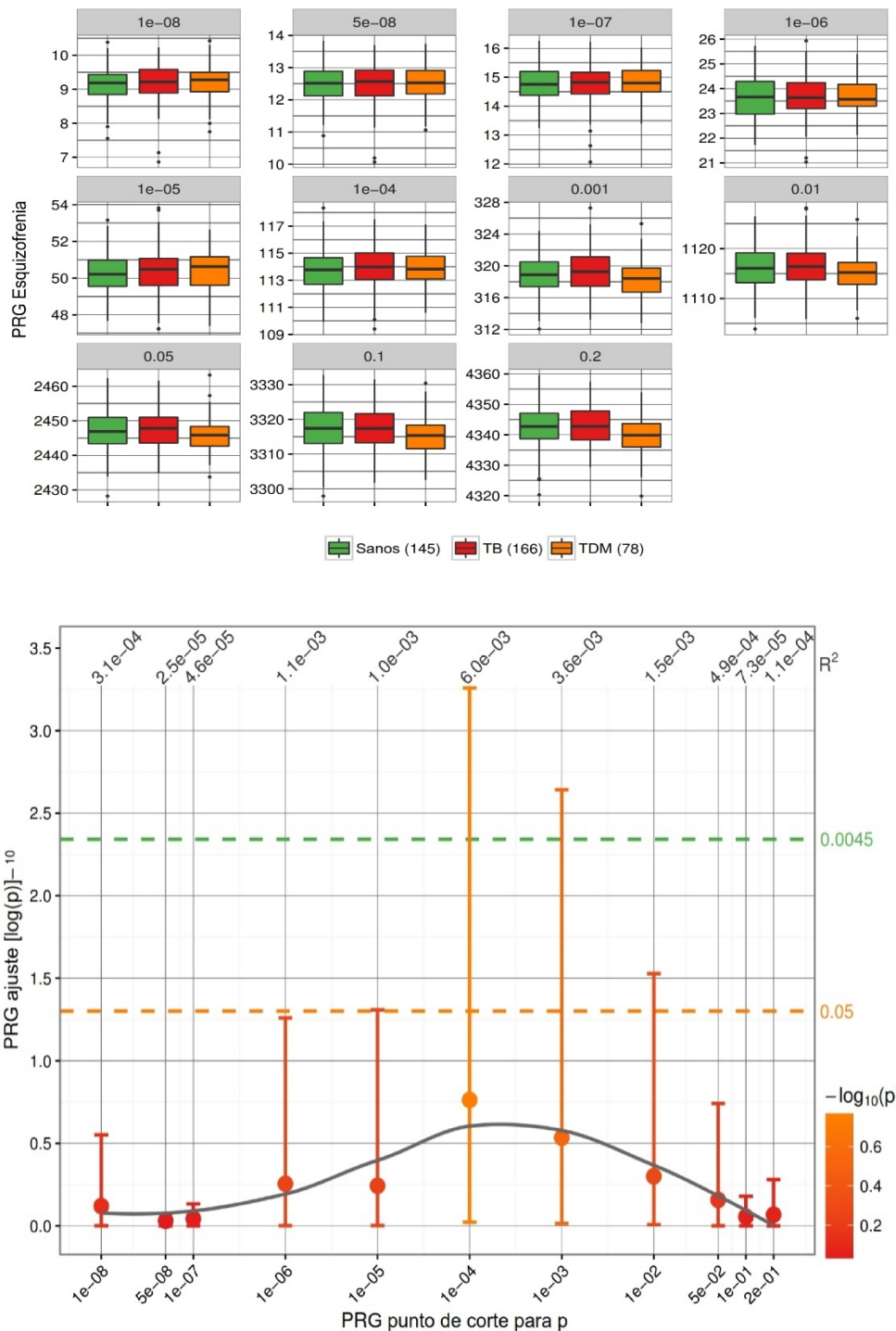
Figura 4. Media de la puntuación de riesgo genético con diferentes puntos de corte entre los familiares afectados de trastorno bipolar, familiares sanos y familiares con trastornos depresivos.



TB: trastornos bipolares; TDM: trastornos depresivos mayores.

Teniendo en cuenta la puntuación de riesgo genético para la esquizofrenia, esta puntuación no diferenció significativamente entre participantes sanos y con TB. El resumen de la media de las puntuaciones de riesgo genético para esquizofrenia por grupos diagnósticos y el análisis de sensibilidad aparece en la Figura 5.

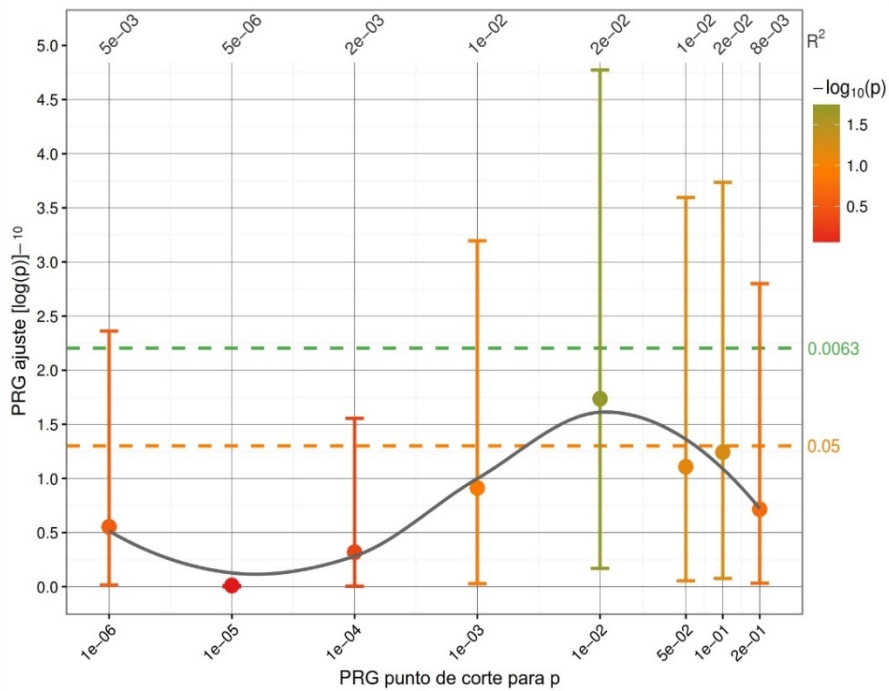
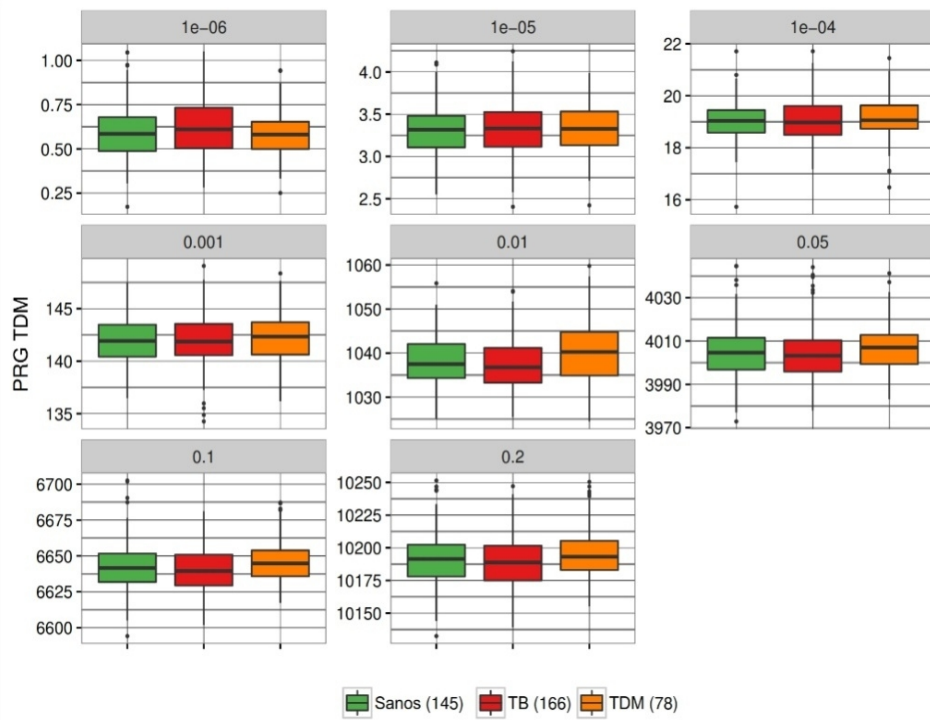
Figura 5. Medias por grupos diagnóstico con diferentes puntos de corte y análisis de sensibilidad con la puntuación de riesgo genético para esquizofrenia.



PRG: puntuación de riesgo genético; TB: trastornos bipolares; TDM: trastornos depresivos mayores.

Por último, la puntuación de riesgo genético para trastorno depresivo diferenció entre los pacientes con trastornos depresivos y los familiares sanos. En el análisis de sensibilidad el punto de corte $p < 0,01$ fue el más predictivo. En la Figura 6 aparece reflejado el análisis y los resultados para los tres grupos (TB, sanos y trastornos depresivos) empleando diferentes puntos de corte. Teniendo en cuenta aquellos SNPs seleccionados con el punto de corte de $p < 0,01$ hubo diferencias significativas entre los participantes afectados de trastornos depresivos y los familiares sanos ($p = 0,018$). No obstante tras la corrección por múltiples comparaciones esta puntuación no alcanzó la significación estadística. La puntuación de riesgo explicó un 2,5 % de la varianza de los trastornos depresivos ($R^2 = 0,025$).

Figura 6. Medias por grupos diagnóstico con diferentes puntos de corte y análisis de sensibilidad con la puntuación de riesgo genético para trastornos depresivos



PRG: puntuación de riesgo genético; TB: trastornos bipolares; TDM: trastornos depresivos mayores.

5.2 RESULTADOS DEL SEGUNDO ESTUDIO

5.2.1 Descripción de la muestra del segundo estudio.

Todos los participantes (N=76) de las 7 familias residían en la provincia de Málaga en el momento de la evaluación. De la muestra 25 tenían un diagnóstico de TB, 11 de TDMR, 11 de trastorno depresivo mayor episodio único, 7 de otros diagnósticos de salud mental y 22 ningún diagnóstico de salud mental. Destaca el bajo nivel educativo de la muestra de estudio (77,7% solo con estudios primarios o inferiores). La mayoría estaban casados (68,4%) y hubo el mismo número de personas de ambos géneros. La edad media de la muestra fue de 50,58 (DT=14,93; rango=18-78).

5.2.2 Tercer objetivo (primera parte). Resultados de la comparación entre variables neuropsicológicas entre participantes con trastorno bipolar, los familiares de primer grado y grupo control.

En la Tabla 10 aparecen resumidas las variables sociodemográficas según los tres grupos diagnósticos. No hubo diferencias significativas en las variables sociodemográficas entre los tres grupos.

Respecto a las variables neuropsicológicas no hubo diferencias significativas entre el grupo de participantes con TB y los familiares de primer grado. Tampoco hubo diferencias significativas entre el grupo de TB y el grupo control en las variables analizadas, aunque dos medidas de planificación espacial del *Stocking of Cambridge* presentaron unas diferencias marginalmente significativas en el número de pruebas resueltas con los mínimos movimientos ($F=3,003$, $p=0,056$) y en el tiempo de deliberación ($F=2,58$; $p=0,083$). También hubo una diferencia marginalmente significativa entre el grupo de participantes con familiares de primer grado con TB y el grupo control en la prueba de inhibición de respuesta (*Stop Sapling Task*) en la principal

medida *SSTR* ($F=3,019$; $p=0,056$). En cuanto a la velocidad de procesamiento y cambio de tarea (*Trail Making Test* parte B) los resultados ofrecieron un patrón escalonado siguiendo el grado de parentesco aunque los resultados solo se acercaron a la significación estadística ($F=2,280$; $p=0,110$). Los resultados aparecen resumidos en la Tabla 11.

Tabla 10. Variables sociodemográficas de los participantes del segundo estudio en los tres grupos: trastorno bipolar, familiares de primer grado y controles. N=76.

Características sociodemográficas	TB (N=25) M (DT)	Familiares primer grado (N=33) M (DT)	Grupo control (N=18) M (DT)	Z	p
Edad en la entrevista	47,60(14,43)	54,27(13,59)	47,94 (17,19)	1,825	0,169
	TB (N=25) N (%)	Familiares primer grado (N=33) N (%)	Grupo control (N=18) N (%)	χ^2	p
Género (Femenino)	14 (56,0)	13 (39,0)	11 (61,1)	2,734	0,255
Estado Civil				8,747	0,188
Casado	14 (56,0)	26 (78,8)	12 (66,7)		
Separado, divorciado	5 (20)	0 (0)	1 (5,6)		
Viudo	1 (4)	1 (3)	1 (5,6)		
Soltero	5 (20)	6 (18,2)	4 (22,2)		
Nivel educativo				0,999	0,910
Estudios primarios o ninguno	19 (76,0)	27 (81,8)	13 (72,2)		
Estudios secundarios	4 (16,0)	3 (9,1)	3 (16,7)		
Estudios universitarios	2 (8,0)	3 (9,1)	2 (11,1)		

M: Media; DT: Desviación Típica.

TB: Trastorno Bipolar.

Tabla 11. Comparación de las variables neuropsicológicas entre participantes del segundo estudio. N=72.

Variables neuropsicológicas	TB (N=25) M (DT)	Familiares primer grado (N=30) M (DT)	Grupo control (N=17) M (DT)	<i>F</i>	<i>p</i>
Stop Signal Task (Inhibición de respuesta)					
SSDT	308,60 (110,85)	324,20 (119,29)	247,13 (74,73)	3,019	0,056
Media TR en go trials	663,00 (223,65)	716,72 (219,45)	639,74 (171,05)	0,806	0,451
Dirección de los errores	6,00 (6,79)	3,86 (4,56)	5,25 (9,85)	0,650	0,526
Porcentaje de inhibición	0,50 (0,15)	0,54 (0,13)	0,53 (0,13)	0,635	0,533
Cambridge gamble task (toma de decisiones y conducta de riesgo)					
Calidad de decisiones	0,81 (0,18)	0,83 (0,19)	0,83 (0,21)	0,083	0,921
Tiempo de deliberación	4359,30 (2766,1)	4308,52 (3415,20)	2916,74 (1672,50)	1,585	0,212
Conducta de riesgo	0,42 (0,14)	0,47 (0,15)	0,44 (0,13)	0,987	0,378
Riesgo ajustado	0,67 (1,01)	0,57 (1,08)	1,03 (1,17)	0,980	0,380
Proporción total de apuestas	0,40 (0,14)	0,46 (0,12)	0,41 (0,12)	1,604	0,208
Aversión a la espera	0,425(0,199)	0,36 (0,23)	0,33 (0,22)	0,949	0,392
Information Sampling Task (impulsividad y toma de decisiones)					
Numero de cajas abiertas en la condición fija	21,36 (5,06)	20,07 (4,14)	18,39 (4,33)	2,181	0,121
Numero de cajas abiertas en la condición decreciente	13,58 (5,35)	12,04 (4,62)	12,81(4,20)	0,714	0,493
Media correcta de P en la condición fija	0,91 (0,09)	0,84 (0,13)	0,88(0,07)	2,787	0,069
Media correcta P (con. Decrec)	0,78 (0,09)	0,75 (0,12)	0,77 (0,10)	0,496	0,611
Numero errores (con. Fija)	0,32 (1,03)	0,40 (0,72)	0,47 (0,62)	0,174	0,841
Número errores (con. Decrec.)	1,48 (1,61)	1,40 (1,25)	1,29 (0,98)	0,098	0,907
Stocking of Cambridge (planificación)					
Problemas resueltos	6,56 (2,34)	6,70 (1,82)	8 (1,80)	3,003	0,056
Problemas resueltos (5 mov)	1,48 (1,08)	1,43 (1,04)	2 (1,12)	1,687	0,193
Tiempo deliberación inicial en 5 movimientos (segundos)	10,73(12,19)	8,91 (13,86)	5,60 (3,91)	0,963	0,383
Tiempo deliberación (5 mov)	7,85 (10,93)	4,70 (4,74)	2,83 (3,09)	2,58	0,083
Intra / Extradimensional Shift (flexibilidad cognitiva)					
Fases completadas	8,04 (1,02)	7,93 (1,20)	8,24 (1,42)	0,417	0,661
Número de ensayos (ajustado)	123,52 (42,65)	130,17 (43,017)	108,59 (39,26)	1,435	0,245
Errores totales (ajustado)	40,76 (24,11)	45,33(24,29)	33,29 (22,42)	1,372	0,260
Trail Making Test (Velocidad procesamiento)					
TMTA	78,45 (55,56)	70,73 (43,32)	58,76 (39,91)	0,870	0,424
TMTB	204,35 (160,94)	181,33 (109,21)	122,70 (68,87)	2,280	0,110
Digit Span (Memoria trabajo)					
Directo	5,67 (3,22)	4,93 (2,11)	6,23 (1,98)	1,533	0,223
Inverso	4,75 (2,33)	4,90 (1,84)	4,94 (1,20)	0,062	0,940
Total	10,41 (5,22)	9,83 (3,64)	11,18 (2,92)	0,584	0,560
Hopkins Verbal Test-Revised (Memoria Verbal)	21,25(7,11)	20,80 (5,71)	22,11 (5,72)	0,243	0,785
Test Acentuación de palabras (Inteligencia Pre-mórbida)	19,45 (5,87)	17,06 (5,22)	19,94 (5,23)	1,993	0,144

M: Media; DT: Desviación típica. TB: Trastorno Bipolar. Mov: movimientos.

5.2.3 Tercer Objetivo (segunda parte). Resultados de la comparación de variables psicopatológicas y clínicas de interés entre participantes con trastorno bipolar, familiares de primer grado y grupo control.

Las dificultades relacionadas para funcionar adecuadamente en las actividades diarias medida con el FAST fue significativamente más elevada en la muestra de participantes con TB tanto actualmente (puntuación de 19,40 frente a 2,45 en los participantes con familiares de primer grado con TB y 3,44 en controles; $p<0,001$) como en los mejores y peores momentos de los participantes ($p<0,001$). En cuanto a las cinco grandes dimensiones de personalidad solo hubo diferencias significativas en el neuroticismo, presentando aquellos con historia de TB puntuaciones más altas ($M=5,00$) con respecto a los participantes con familiares de primer grado con TB ($M=3,12$) y con respecto a los controles ($M=2,83$) ($p=0,007$). También hubo diferencias en la escala de estrés y preocupación (CSSS) entre los afectados de TB ($M=25,64$) y los controles ($M=15,89$) ($p=0,024$) pero no entre los demás grupos. Hubo diferencias significativas en la *Escala Breve de Síntomas* entre el grupo de afectados y los otros dos grupos aunque no entre los participantes con familiares de primer grado con TB y controles (73,12 frente a 36,72 en los participantes con familiares de primer grado con TB y 26,55 en controles; $p<0,001$). Así mismo, en la escala de trauma en la infancia y la adolescencia (CTS) hubo diferencias significativas entre el grupo de afectados y los controles, aunque no entre el grupo de participantes con familiares de primer grado con TB con respecto a los demás grupos (4,24 en TB frente a 2,27 en participantes con familiares de primer grado con TB y 0,9 en controles; $p<0,001$). Aquellos con historia de TB tuvieron puntuaciones más altas en depresión actual en el CES-D ($M=24,56$) con respecto a los participantes con familiares de primer grado con TB ($M=3,12$) y con respecto a los controles ($M=2,83$) ($p=0,007$), aunque no hubo diferencias entre los grupos de familiares y controles. Por último, hubo diferencias significativas en la

percepción de autoeficacia en el grupo de afectados de TB con respecto a los otros dos grupos (16,92 frente a 24,36 en participantes con familiares de primer grado con TB y 22,83 en controles; $p<0,001$) pero no entre los familiares y controles. No hubo diferencias significativas en lo que respecta a los ritmos circadianos, el consumo de tabaco y el consumo de alcohol. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla 12.

Tabla 12. Comparación de las variables psicopatológicas y clínicas entre los participantes del segundo estudio con trastorno bipolar, familiares de primer grado y grupo control. N=76.

Variables clínicas	TB (N=25) M (DT)	Familiares primer grado (N=33) M (DT)	Grupo Control (N=18) M (DT)	F o Kruskal Wallis	p
Funcionalidad (FAST)					
Cuando está mejor	19,40 (19,60) ^a	2,45 (5,58) ^b	3,44 (10,23) ^b	14,089	<0,001
En general	28,70 (22,61) ^a	3,33 (6,80) ^b	4,16 (10,85) ^b	24,260	<0,001
Cuando está peor	44,44 (21,79) ^a	10,48 (17,26) ^b	9,78 (16,30) ^b	28,160	<0,001
Cinco grandes dimensiones de personalidad (BFI-10)					
Apertura a la experiencia	3,28 (1,28)	3,78 (2,35)	3,94 (2,18)	0,579	0,563
Extraversión	4,32 (2,54)	5,30 (2,29)	5,55 (2,20)	1,797	0,173
Responsabilidad	5,40 (2,00)	6,37 (1,84)	8,11 (2,02)	1,819	0,170
Amabilidad	5,56 (1,93)	5,42 (2,22)	5,94 (1,39)	0,414	0,662
Neuroticismo	5,00 (2,78) ^a	3,12 (2,21) ^b	2,83 (2,54) ^b	5,367	0,007
Escala de Estrés y preocupación (CSSS)	25,64 (10,18) ^a	19,27 (12,13) ^{ab}	15,89 (13,05) ^b	3,948	0,024
Escala Breve de Síntomas (BSI)	73,12 (40,25) ^a	36,72 (31,18) ^b	26,55 (23,64) ^b	12,867	<0,001
Trauma en la infancia (CTS)	4,24 (4,32) ^a	2,27 (3,50) ^{ab}	0,94 (1,94) ^b	4,839	0,011
Síntomas depresivos actuales (CES-D)	24,56 (13,79) ^a	13,77 (11,43) ^b	11,72 (11,04) ^b	7,569	0,001
Autoeficacia (GSE)	16,92 (7,18) ^a	24,36 (5,25) ^b	22,83 (7,61) ^b	9,716	<0,001
Consumo de alcohol actual	2,80 (6,09)	2,03 (3,17)	1,89 (2,27)	0,323	0,725
Consumo de alcohol máximo alguna vez	8,84 (9,96)	4,18 (6,15)	5,00 (6,89)	2,721	0,072
	TB (N=25) N (%)	Familiares primer grado (N=33) N (%)	Grupo control (N=18) N (%)	χ^2	p
Consumo de tabaco					
Actual	8 (32,0)	6 (18,2)	4 (22,2)	1,531	0,465
Alguna vez en la vida	12 (48,0)	14 (42,4)	7 (39,9)	0,337	0,828
Ritmos circadianos				4,544	0,337
Mañana	12 (48,0)	24 (72,7)	9 (50,0)		
Ninguno	1 (4,0)	1 (3,0)	1 (5,6)		
Tarde	12 (48,0)	8 (24,3)	8 (44,4)		

M: Media; DT: Desviación típica

TB: Trastorno Bipolar

5.2.4 Cuarto objetivo (primera parte). Descripción de la muestra de estudio y relación entre puntuación de riesgo genético del trastorno bipolar y variables neuropsicológicas.

De los participantes que contaban con la puntuación de riesgo genético (N=54), 22 tenían un diagnóstico de TB, 8 de TDMR, 5 de trastorno depresivo mayor episodio único, 6 de otros diagnósticos de salud mental y 13 no presentaban ningún diagnóstico de salud mental. Del mismo modo la muestra presentó un bajo nivel educativo (70,4% solo con estudios primarios o inferiores). La mayoría estaban casados (66,7%) y un 51,9% fueron de género femenino. La edad media de la muestra fue de 52,20 (DT=15,55; rango=20-78).

Teniendo en cuenta esta muestra aquellos con TB presentaron una puntuación de riesgo genético más elevado (N=22; M=58,72, DT=1,63) que los no diagnosticados de TB (N=32; M=58,19, DT=1,46) aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,227$). La puntuación de riesgo genético explicó también un 3,7% de la varianza del TB, coincidiendo con los resultados de la muestra más amplia del primer estudio ($R^2=0,037$). Resultados similares se obtuvieron comparando los sujetos con TB con los sujetos sanos (N=13; M=58,24, DT=1,48) ($R^2=0,030$) ($p=0,375$).

Con respecto a las relaciones entre la puntuación de riesgo y las variables neuropsicológicas, se encontraron diferencias nominalmente significativas (correlación rho de Spearman: 0,340; $p=0,012$) en la velocidad de procesamiento (*Trail Making Test* Parte A). Después de controlar por posibles variables confusoras (edad, nivel educativo e inteligencia premórbida) la relación fue significativa incluso después de la corrección de Bonferroni por múltiples comparaciones ($p=0,036$). En otro modelo en que se controló por edad, diagnóstico (bipolar/no bipolar) y síntomas depresivos actuales (CES-D) la puntuación de riesgo genético continuó siendo significativa ($p=0,025$)

aunque no tras la corrección por múltiples comparaciones. La puntuación de riesgo genético explicó un 9,5% de la varianza de la velocidad de procesamiento ($R^2 = 0,095$). También en el cambio de tarea (*Trail Making Test* Parte B) hubo diferencias marginalmente significativas ($p=0,062$) una vez controlado el análisis por las posibles variables confusoras, aunque tras la corrección de Bonferroni las diferencias no fueron significativas. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla 13.

Tabla 13. Relación entre la puntuación genética de riesgo y las variables cognitivas seleccionadas. N=54.

Variables neuropsicológicas	Correlación de Spearman (rho)	<i>p</i>	ANCOVA ^a	<i>p</i>
Stock of Cambridge (Numero de problemas resueltos). Planificación espacial	0,069	0,620	0,035	0,972
Stop Signal Task (SSRT). Inhibición de respuesta	0,076	0,594	-0,069	0,945
Trail Making Test (Parte B).Cambio de tarea	0,215	0,123	1,913	0,062
Trail Making Test (Parte A).Velocidad de procesamiento	0,340	0,012	3,025	0,004
Cambridge Gamble Task (Calidad de la decisión).Toma de decisiones	-0,082	0,554	-1,500	0,140
Information Sampling Task (Cajas Abiertas). Impulsividad	0,078	0,574	0,567	0,573
Intra-Extra dimensional set shifting; (EDSErrors).Flexibilidad cognitiva	-0,112	0,381	-0,556	0,573
Hopkins Verbal Test-Revised (Puntuación directa). Memoria Verbal	-0,127	0,359	-1,344	0,185
Digit Span (Puntuación Directa). Memoria de Trabajo)	-0,140	0,313	-0,288	0,775

^aEn el modelo multivariante se introdujeron como variables confusoras para su control: la edad, nivel educativo y la inteligencia pre-mórbida (WAT).

5.2.5 Cuarto objetivo (segunda parte). Relación entre puntuación de riesgo y otras variables clínicas de interés.

Con respecto a la relación entre la puntuación de riesgo genético y las variables clínicas no se encontraron diferencias significativas. Solo hubo diferencias marginalmente significativas entre la puntuación genética y una menor funcionalidad (en el mejor momento del participante) medido mediante el FAST (correlación rho de Spearman=0,245; $p=0,077$), que además fue nominalmente significativa cuando se controló por posibles variables (edad y género) confusoras ($p=0,049$). No obstante, tras la corrección por múltiples comparaciones no se alcanzó la significación estadística.

Con respecto a la escala de autoeficacia hubo diferencias marginalmente significativas existiendo una correlación inversa (correlación rho de Spearman = -0,238; $p=0,086$). No obstante, tras la corrección por múltiples comparaciones la relación no fue significativa. Ni tampoco alcanzó la significación nominal tras el control de las variables confusoras. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla 14.

Tabla 14. Relación entre la puntuación de riesgo genético para trastorno bipolar y variables clínicas. N=54.

Variables clínicas	Spearman (rho)	<i>p</i>	ANCOVA ^a	<i>p</i>
Funcionalidad (FAST)				
Cuando está mejor	0,245	0,077	2,022	0,049
Actual	0,217	0,119	1,681	0,099
Cuando está peor	0,097	0,488	0,582	0,563
Cinco grandes personalidad (BFI-10)				
Apertura a la experiencia	-0,198	0,156	-1,299	0,200
Extraversión	-0,202	0,146	-1,382	0,173
Responsabilidad	-0,002	0,989	0,231	0,818
Amabilidad	0,025	0,862	-0,203	0,840
Neuroticismo	0,020	0,888	-0,177	0,860
Escala de Estrés y preocupación (CSSS)	0,046	0,746	-0,338	0,737
Escala Breve de Síntomas (BSI)	0,204	0,142	1,561	0,125
Trauma en la infancia (CTS)	-0,103	0,464	-0,303	0,761
Síntomas depresivos actuales (CES-D)	0,091	0,525	0,739	0,463
Autoeficacia (GSE)	-0,238	0,086	-1,448	0,154
Consumo de alcohol actual	-0,039	0,783	0,506	0,615
Consumo de alcohol máximo alguna vez	-0,115	0,413	0,059	0,953
Consumo de tabaco Actual ^b	0,052	0,713	-0,011	0,965
Alguna vez en la vida ^b	0,132	0,346	-0,014	0,956
Ritmos circadianos ^b (Mañana vs resto)	-0,082	0,557	-0,104	0,616

^aEn el modelo multivariante se introdujeron como variables confusoras para su control: la edad y el género

^bSe utilizó un modelo de regresión logística multivariante al utilizarse como variable dependiente una variable de tipo dicotómico.

6. DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral se presenta un estudio sobre familias con TB en Andalucía. Estudio que se centra en el análisis de variables psicopatológicas, clínicas, neuropsicológicas y su relación con una puntuación de riesgo genético de las variantes comunes conocidas del TB. Se encontraron variables clínicas y psicopatológicas diferenciadoras del TB con respecto al TDMR. También, la puntuación de riesgo genético para TB discriminó significativamente entre los participantes sanos y aquellos con TB y, por otro lado, la puntuación de riesgo genético para trastorno depresivo discriminó de manera nominalmente significativa entre aquellos participantes con diagnóstico de depresión y los participantes sanos. Además, en algunas variables relacionadas con la función ejecutiva, los participantes con TB puntuaron peor que un grupo de personas sin familiares de primer grado con TB, mientras que los que aquellos que si tenían algún familiar de primer grado con TB puntuaron de manera intermedia, aunque no se alcanzó la significación estadística en estos resultados. Uno de los resultados más destacados es que se halló una relación estadísticamente significativa entre la puntuación de riesgo genético de TB y la velocidad de procesamiento cognitivo y también, aunque solo de forma nominal, con el nivel de funcionamiento en las actividades diarias. Es decir, la significación no se mantuvo tras la corrección por múltiples comparaciones.

6.1 DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PSICOPATOLÓGICAS ENTRE TRASTORNO BIPOLAR Y TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RECURRENTE.

Como hemos observado en los resultados, se cumplió la primera hipótesis del estudio en cuanto a las diferencias clínicas y psicopatológicas entre TB y TDMR.

Con respecto a las diferencias entre los participantes con TB y los que presentan un TDMR, otros estudios han encontrado hallazgos similares. Así pues, otros trabajos también refieren que las siguientes características se dan con más frecuencia en el TB: 1) una edad de inicio inferior (Angst et al., 2013; Moreno et al., 2012; Parker, Fletcher, McCraw, Futeran, & Hong, 2013; Alessandro Serretti, Mandelli, Lattuada, Cusin, & Smeraldi, 2002; Tondo, Visioli, Preti, & Baldessarini, 2014; Xiang et al., 2013), 2) presencia de conducta suicida (Bottlender et al., 2000; Tondo et al., 2014; Xiang et al., 2013), 3) síntomas psicóticos (Forty et al., 2008; Mitchell et al., 2001; Serretti et al., 2002; Xiang et al., 2013), 4) hospitalizaciones psiquiátricas (Angst et al., 2013; Mitchell et al., 2001; Moreno et al., 2012; Serretti et al., 2002), 5) deterioro en el funcionamiento social y laboral (Moreno et al., 2012) y 6) más síntomas depresivos (Moreno et al., 2012). Por tanto, estos resultados están en la línea de los datos informados en investigaciones con muestras que no utilizan un diseño con familias y comparan el TB y el TDMR. Sin embargo, el presente análisis no ha replicado las siguientes diferencias observadas en estudios previos: 1) Más episodios depresivos en el TB (Angst et al., 2013; Forty et al., 2008; Mitchell et al., 2011; Serretti et al., 2002; Tondo et al., 2014; Xiang et al., 2013), 2) episodios depresivos más cortos en el TB (Angst et al., 2013; Forty et al., 2008; Parker et al., 2013) y 3) más ciclotimia en el TB (Tondo et al., 2014).

En general, el perfil de paciente con una edad de inicio temprano, síntomas psicóticos, cuyo episodio necesita hospitalización, con conducta e ideación suicida

deben alertar sobre la posibilidad de la presencia de TB o el riesgo de viraje de un trastorno depresivo a un TB.

Por otro lado, estos resultados se suman a la gran cantidad de evidencia que sugieren diferencias psicopatológicas entre la depresión en el TB y el TDMR. Entre los síntomas que se dan con más frecuencia en la depresión bipolar y que coinciden con otros estudios estuvieron: la ideación de suicidio (Bottlender et al., 2000; Tondo et al., 2014), el despertar temprano (Mitchell et al., 2011), así como, síntomas psicóticos tanto positivos como negativos (Forty et al., 2008). Mientras en el TDMR fue más frecuente el enlentecimiento psicomotor y la pérdida de energía. Estos últimos resultados no coinciden con otros estudios que incluso han encontrado que el enlentecimiento psicomotor está asociado con la depresión bipolar (Mitchell et al., 2001; Mitchell et al., 2011; Gordon Parker, Roy, Wilhelm, Mitchell, & Hadzi-Pavlovic, 2000; Serretti et al., 2002). En general, parece que los síntomas psicóticos y la conducta suicida, así como, algunos síntomas de tipo melancólico, entre los que se encuentran el despertar temprano, son los más consistentemente hallados en la depresión bipolar.

Con respecto a las diferencias no replicadas y que se observan en otros estudios en cuanto a un mayor número de episodios depresivos, episodios depresivos más cortos y una mayor presencia de personalidad ciclotímica; podrían deberse a la composición familiar y al riesgo genético de la muestra, al ser características posiblemente con más influencia genética inespecífica.

6.2 PODER PREDICTIVO DIAGNÓSTICO DE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO PARA EL TRASTORNO BIPOLAR, ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO DEPRESIVO.

Con respecto al segundo objetivo, la puntuación de riesgo genético para TB discriminó entre participantes sanos y aquellos con TB y, en menor medida, la puntuación de riesgo genético para trastorno depresivo discriminó entre aquellos con diagnóstico de trastorno depresivo y los participantes sanos. Este dato se une a la creciente evidencia de que las puntuaciones de riesgo genético que utilizan múltiples variantes comunes de riesgo explican una varianza significativa del diagnóstico clínico de TB y son significativas incluso utilizando muestras de familias con alta afectación del trastorno. Así pues, en otros estudios, las puntuaciones de riesgo genético diferenciaron entre casos con TB y controles sanos (Fullerton et al., 2015; Patel et al., 2010). Asimismo, también dichas puntuaciones han discriminado entre casos con otros diagnósticos psiquiátricos como la depresión (Musliner et al., 2015) y la esquizofrenia (Agerbo et al., 2015; Derks, Vorstman, Ripke, Kahn, & Ophoff, 2012; Ripke et al., 2014; Vassos et al., 2016) y controles sanos.

Los resultados de este estudio replican los encontrados en el estudio de Fullerton et al. (2015) que también estudió familias con alta afectación de TB y en el cual la puntuación de riesgo genético para TB discriminó entre familiares sanos y casos de TB en las familias con más de dos casos con puntuaciones de riesgo genético alto. En este estudio, sin embargo, las diferencias se encontraron sin necesidad de seleccionar familias con puntuaciones altas. Probablemente estas diferencias se deban a la metodología, ya que en el estudio citado solo se seleccionaron 32 SNPs, siendo muy restrictivo en el punto de corte para la elección de SNPs ($p < 5 \times 10^{-5}$); y posiblemente a las diferencias en la muestra de estudio, siendo la muestra del presente estudio muy homogénea en cuanto a la etnicidad; o, por otro lado, debido a que la colección de

familias del presente estudio presentan un riesgo poligénico más elevado. Estos resultados se unen a otras evidencias que sugieren que el TB tiene una etiología poligénica y que indican que incluso en familias con amplia prevalencia del trastorno están actuando variantes genéticas comunes de riesgo.

A pesar de que la puntuación de riesgo genético para TB discriminó significativamente entre casos y participantes sanos, explicó una porción pequeña de la variabilidad del diagnóstico de TB (3,7%), lo que limita la utilidad clínica de la puntuación de riesgo. De hecho, es posible que una puntuación de riesgo de este tipo nunca tenga el poder discriminativo necesario para ser utilizada como *screening* diagnóstico (Vassos et al., 2016). Esto se debe a que la puntuación de riesgo solo tiene en cuenta variaciones comunes que confieren un riesgo pequeño pero significativo para el TB y no tiene en cuenta variaciones genéticas raras con alta penetrancia, las variaciones en el número de copias (CNVs) y también variaciones comunes que no han sido detectadas. No obstante, se espera que al igual que ha ocurrido con el diagnóstico de esquizofrenia (Ripke et al., 2014), el aumento de las muestras para la realización de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) mejore el poder discriminativo de las puntuaciones de riesgo genético para el TB y para los trastornos depresivos mayores. Uno de los problemas del TB es la dificultad de establecer un diagnóstico temprano y diferenciarlo de la depresión unipolar, ya que este trastorno frecuentemente se presenta primariamente con episodios depresivos, de tal manera que contar con una puntuación de riesgo genético podría ser muy relevante para poder realizar un diagnóstico acertado al comienzo del trastorno.

Por otro lado, la puntuación de riesgo genético para esquizofrenia no discriminó entre familiares y casos de TB. Este resultado no replica los resultados obtenidos en otro estudio donde la puntuación de riesgo genético para la esquizofrenia discriminó casos

de TB tipo I y controles (Tesli et al., 2014). Quizás estos resultados inconsistentes se deban al insuficiente tamaño muestral o a las características específicas de esta muestra que puede presentar una elevada carga de variantes de riesgo para varios trastornos. En general, se sabe que existen variantes comunes que comparten el riesgo tanto para la esquizofrenia como para el trastorno bipolar (Ruderfer et al., 2014).

Otro hallazgo relevante tiene que ver con que se encontró evidencia sugestiva de que la puntuación genética de riesgo para trastorno depresivo también discriminó entre casos de depresión y familiares sanos. Otros estudios han encontrado que la puntuación genética de riesgo para trastorno depresivo discriminó entre casos y controles (Mullins et al., 2016) aunque, en nuestro conocimiento, este es el primer estudio que ha empleado una muestra familiar con alto riesgo de TB y otros trastornos afectivos.

Por tanto, el estudio da apoyo a la hipótesis de que incluso en las familias con múltiples afectados están actuando muchas variantes comunes en la vulnerabilidad genética del trastorno. Es probable que en las familias con múltiples afectados estén actuando tanto variantes comunes como variantes raras con alta penetrancia. Estas variantes serían específicas de las familias y todavía no han sido descubiertas, ya que la varianza explicada por la puntuación es pequeña.

6.3 RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE PARTICIPANTES CON TRASTORNO BIPOLAR, LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO Y GRUPO CONTROL.

Con respecto al tercer objetivo, en los resultados de las variables neuropsicológicas según grupos de riesgo (TB, familiares de primer grado y controles), no se encontraron diferencias significativas en las funciones ejecutivas y la memoria verbal, por lo que no se confirmó la tercera hipótesis. No obstante, se observan diferencias con tamaños de efecto moderados en algunas funciones ejecutivas medidas con el CANTAB como la inhibición de respuesta (*Stop Signal Task*) y la planificación (*Stocks of Cambridge*) y, por otro lado, la velocidad de procesamiento/cambio de tarea (*Trail Making Test* parte B) entre afectados y familiares con respecto al grupo control, aunque no llegaron a la significación estadística. La falta de confirmación de esta hipótesis creemos que se debe a las limitaciones que presenta el grupo control, con una muestra muy reducida y que incluye familiares de segundo grado de afectados e individuos con historia de otras patologías psiquiátricas. No obstante, aunque no significativos, los resultados apuntan a aquellos encontrados en otros estudios en donde la inhibición de respuesta (Emre Bora et al., 2009), la planificación (Kulkarni et al., 2010), la velocidad de procesamiento/cambio de tarea (Bourne et al., 2013; Kosger et al., 2015; Van Rheenen & Rossell, 2014) y la flexibilidad cognitiva (Wegbreit et al., 2016) estuvieron afectados en familiares y aquellos que presentaron el trastorno. También apuntan a los resultados de otros estudios en los que se halló que la toma de decisiones no es disfuncional en los pacientes con TB (Martino, Strejilevich, Torralva, & Manes, 2011). No obstante, este trabajo no replica los resultados de otros estudios referidos a la memoria verbal (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009). Aunque estas conclusiones tienen que ser tomadas con cautela debido a las limitaciones y al carácter preliminar de la comparación entre los grupos que acabamos de señalar.

Por otro lado, hubo diferencias entre los afectados de TB y el resto de grupos en varias variables psicopatológicas y clínicas que eran esperables y que coinciden con otros estudios, como la funcionalidad (Rosa et al., 2007), síntomas generales psicológicos, síntomas depresivos actuales, neuroticismo (Jylhä et al., 2010) y menor autoeficacia percibida (Goossens, Knoppert-van der Klein, & van Achterberg, 2008). En la escala de estrés y preocupación y trauma en la infancia, sin embargo, las diferencias fueron entre afectados y el grupo control, situándose los familiares de primer grado en un nivel intermedio. Tal y como han demostrado otros estudios el trauma en la infancia puede actuar como mediador entre la historia familiar y la presencia del trastorno (Jansen et al., 2016) y afectar a la cronicidad del trastorno (Jules Angst, Gamma, Rössler, Ajdacic, & Klein, 2011), teniendo consecuencias permanentes en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (Belvederi Murri et al., 2016). Las familias de los afectados por TB presentan mayores niveles de conflictividad familiar (Nader et al., 2013) y la psicoeducación familiar (Reinares et al., 2004) es uno de los tratamientos con apoyo empírico para este trastorno. Estos resultados concuerdan con que el estrés y el trauma en la infancia pueden actuar como factores moderadores entre la vulnerabilidad genética y el trastorno.

6.4 RELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO PARA TRASTORNO BIPOLAR Y VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS, PSICOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS.

El resultado más destacado y novedoso de este trabajo tiene que ver con la elevada asociación encontrada entre la puntuación de riesgo genético para TB y la velocidad de procesamiento cognitivo. Una asociación con una correlación elevada ($r = 0,340$), es decir, a mayor presencia de variantes comunes asociadas con el TB menor fue la velocidad de procesamiento cognitivo. Además la puntuación de riesgo genético para TB explicó una mayor proporción de la varianza de la velocidad de procesamiento cognitivo que del diagnóstico de TB. Precisamente esta es una de las características que deben poseer los endofenotipos, es decir, estar más asociados con la genética subyacente que con el propio trastorno.

Otros estudios han demostrado que la velocidad de procesamiento es una habilidad básica que afecta al rendimiento de las pruebas cognitivas y hay estudios que incluso sugieren que teniendo en cuenta la velocidad de procesamiento como variable confusora, no hay diferencias en el rendimiento cognitivo en diferentes habilidades entre afectados de TB y un grupo control (Antila et al., 2011; Vierck, 2015).

La velocidad de procesamiento cognitivo ha sido propuesta como uno de los endofenotipos neurocognitivos del TB en varios estudios que han utilizado pedigríes con afectados (Fears et al., 2014; Glahn et al., 2010) que encontraron una heredabilidad y una asociación con el trastorno significativa. Otros estudios también han demostrado la heredabilidad (Antila et al., 2007) y la asociación con el trastorno de la velocidad de procesamiento (Daban et al., 2012). Por tanto, este estudio da un mayor apoyo a estos resultados al encontrar una correlación significativa entre una puntuación directa del riesgo genético y la velocidad de procesamiento cognitivo. Además en el *Trail Making*

Test también intervienen habilidades motoras que han sido propuestas como endofenotipos del TB (Frantom et al., 2008).

En otros estudios, que han utilizado pruebas de neuroimagen, se ha encontrado que los afectados de TB presentan hipofuncionalidad cortical en la región de la corteza frontal dorso lateral y el giro supramarginal a los que se han atribuido los déficits en la velocidad de procesamiento y en la memoria de trabajo (Chen, Suckling, Lennox, Ooi, & Bullmore, 2011; Townsend, Bookheimer, Foland-Ross, Sugar, & Altshuler, 2010).

La velocidad de procesamiento se relaciona con la velocidad de transmisión neuronal a través de los axones y ésta a su vez con el grosor y el grado de mielinización de estos. La velocidad de procesamiento cognitivo a su vez se ha relacionado en numerosos estudios con la integridad de la materia blanca (Kerchner et al., 2012; Lu et al., 2013; Palmer et al., 2012) y el funcionamiento de estructuras superiores parietales (Shindo et al., 2013) y las conexiones fronto-parietales y parieto-temporales. Del mismo modo, estudios con pacientes con TB han encontrado afectaciones en el fascículo longitudinal superior, el fascículo uncinado y la integración interhemisférica a través del cuerpo calloso relacionados con alteraciones de la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (Li et al., 2014; McKenna, Theilmann, Sutherland, & Eyler, 2015). Además, algunos estudios que han empleado puntuaciones de riesgo genético para trastornos afectivos han encontrado asociación entre ésta y la materia blanca (Whalley et al., 2014).

En un estudio amplio con pedigrís un menor grosor en algunas regiones de la corteza frontal y de la corteza temporal, así como, el volumen y la integridad del cuerpo calloso fueron los endofenotipos más prometedores del TB (Fears et al., 2014).

Además, estos datos son consistentes con la acción de algunos de los genes asociados con el trastorno, como el *ANK3*, que están implicados en el adecuado

funcionamiento del sistema nervioso, en concreto en la regulación de los canales de sodio, los cuales regulan la entrada y salida de iones en la célula y el intercambio de señales entre ellas. Este gen ha sido asociado con déficits generales cognitivos (Cassidy et al., 2014) y en la atención sostenida (Ruberto et al., 2011).

También hubo una correlación moderada entre algunas funciones ejecutivas como el cambio de tarea y la puntuación de riesgo genético y, por otro lado, también con la funcionalidad. Estos resultados apoyarían la hipótesis de que la vulnerabilidad genética podría provocar dificultades en los comportamientos enfocados a metas (donde la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas son necesarios) y estos estarían relacionados, así mismo, con una menor funcionalidad y en el caso de que otras variables estresoras estuvieran presentes podrían desencadenar la enfermedad. De hecho, en un estudio longitudinal, la velocidad visuomotora de procesamiento fue la variable cognitiva más predictiva de la funcionalidad de los pacientes con TB tipo I en el seguimiento de un año (Tabarés-Seisdedos et al., 2008).

En general, podemos afirmar que estos resultados apoyan la hipótesis de que déficits en las estructuras mencionadas y en la compleja red de interacciones entre ellas implicadas en la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas son un factor de vulnerabilidad para el trastorno y una posible vía de acción de la vulnerabilidad genética.

La velocidad de procesamiento cognitiva puede ser utilizada para futuros estudios genéticos y mejorar la detección de posibles variantes genéticas relacionadas con el trastorno, así como ser un posible marcador del mismo. No es extraño que la velocidad de procesamiento sea la variable más relacionada con el riesgo genético, ya que se trata de una variable cognitiva básica y que afecta a otro tipo de habilidades ejecutivas, atencionales y de memoria. Por tanto, estos datos apoyan la hipótesis de que

la velocidad de procesamiento puede estar contribuyendo especialmente a un amplio rango de déficits cognitivos en el TB. Además, estos resultados encajan con los datos de estudios genéticos que sugieren que existen muchas variantes compartidas entre TB y otros trastornos como la esquizofrenia (Cardno & Owen, 2014) y la depresión (Smoller et al., 2013), ya que también hay datos que señalan como estos dos trastornos se caracterizan por déficits en la velocidad de procesamiento cognitivo (Bachman et al., 2010; Badcock, Williams, Anderson, & Jablensky, 2004; Shimony et al., 2009). Otra posibilidad podría ser que las variantes comunes estén más relacionadas con habilidades cognitivas básicas como la velocidad de procesamiento y las variantes no comunes con mayor penetrancia tengan más relación con habilidades de más alto nivel como las funciones ejecutivas, la memoria y el aprendizaje verbal, tal y como sugieren algunos estudios (Drysdale, Knight, McIntosh, & Blackwood, 2013). No obstante, futuros estudios deberán profundizar para explicar los mecanismos bioquímicos y las vías biológicas por los cuales las diferentes variantes actúan sobre estos marcadores neurocognitivos.

6.5 LIMITACIONES

Entre las limitaciones de esta Tesis Doctoral hay que señalar que la puntuación de riesgo genético sólo tiene en cuenta las variaciones comunes que han sido descubiertas hasta el momento y que por tanto, no engloba todo el riesgo genético que existe del TB. Se espera que conforme se vaya ampliando la muestra de participantes afectados con TB del *Psychiatric Genetic Consortium* se amplíe el número de variantes comunes asociadas con el trastorno y aumente el poder discriminativo de las puntuaciones de riesgo. Por tanto, es importante indicar la limitación que presenta este tipo de puntuación para aplicarla en el ámbito clínico. Por otro lado, en la construcción de la puntuación pueden existir algunos errores debido a la imputación de algunas variantes, aunque dado el gran número de variantes incluidas y la gran concordancia existente en las imputaciones, no es probable que sean de importancia los potenciales errores y se puede considerar a la puntuación construida como altamente fiable. No obstante, hay que señalar que en la construcción de la puntuación de riesgo se asume un modelo aditivo de las variantes y hay que tener en cuenta que es un modelo simplista, al no considerar las posibles interacciones y efectos multiplicativos entre las diferentes variantes genéticas.

Otra limitación consiste en que la muestra del primer estudio, a pesar de ser muy amplia, no fue lo suficientemente grande para realizar análisis por grupos diagnósticos de TB (Tipo I, Tipo II, etc.).

También hay que tener en cuenta que en el primer estudio la evaluación clínica fue limitada, centrándose en el diagnóstico y los síntomas psiquiátricos sin emplear otras pruebas estandarizadas. Aunque se realizó una entrevista psiquiátrica estructurada

y se utilizaron otras fuentes clínicas y familiares, por lo que se puede considerar el diagnóstico como altamente fiable.

Otra limitación de este trabajo es que la muestra fue intencional por lo que pueden existir algunos sesgos que no se han podido controlar y que influya en que algunos participantes sean más propensos a participar que otros y que, a su vez, estos rasgos puedan tener alguna influencia genética.

Una última limitación es que la muestra del segundo estudio y evaluada más extensamente para esta Tesis Doctoral fue reducida y por tanto son probables los errores tipo II, es decir, los falsos positivos y que algunas variables que presentarían diferencias estadísticamente significativas no sean detectadas en los análisis. Especialmente en los análisis por grupos según riesgo familiar (afectados de TB, familiares de primer grado y controles) el grupo control tuvo un tamaño muestral reducido y no estuvo compuesto por sujetos sanos sin vinculación familiar, hecho que hay que tener en cuenta al interpretar los resultados.

6.6 FUTUROS ESTUDIOS Y APLICABILIDAD CLÍNICA

Para solventar las limitaciones de la investigación llevada a cabo en esta Tesis Doctoral se pretende continuar y reforzar esta línea de investigación. Por un lado, es importante conseguir un mayor tamaño muestral, por lo que se tiene planificado continuar la evaluación y la recogida de material biológico en más familias, para así conseguir evitar los sesgos señalados en el apartado de limitaciones. Por otro lado, también está planificado el análisis de los datos genéticos de la muestra completa del primer estudio, es decir, el análisis genético del resto de la muestra ($N = 337$) que no había sido genotipada para la realización de la investigación actual y que permitirá aumentar la muestra de estudio para futuras publicaciones.

En lo que respecta a la puntuación de riesgo genético para TB, se tiene previsto analizar si existe una relación entre esta puntuación y los diferentes síntomas depresivos en TB y en el TDMR, lo que podría aportar evidencia sobre los síntomas depresivos más asociados a la bipolaridad y a su vulnerabilidad genética. En general, son necesarios más estudios que relacionen el riesgo genético, tanto conjunto, como de genes específicos, con las características clínicas, psicopatológicas y sintomáticas del trastorno bipolar y la depresión recurrente para aumentar la comprensión del trastorno y las vías de acción de la vulnerabilidad genética.

Así mismo, futuros estudios deben analizar si algunas variables clínicas y psicopatológicas, que diferencian el trastorno depresivo mayor del TB, se pueden combinar con puntuaciones de riesgo genético y ser utilizadas en el ámbito clínico. Esto supondría un importante avance, ya que la dificultad del diagnóstico temprano del TB puede conllevar perder un tiempo crucial que implica una intervención más tardía y un

gran coste en sufrimiento humano y en posibles consecuencias trágicas como, por ejemplo, el suicidio. Conseguir una mejora en la predicción temprana del TB puede brindar oportunidades para poner en práctica intervenciones psicológicas tempranas, intervenciones familiares, cambios del estilo de vida y del entorno e incluso tratamientos farmacológicos profilácticos que mejoren el pronóstico y la calidad de vida de la persona afectada. Así mismo, considerar otros dominios del TB más allá de los síntomas maníacos o depresivos como los síntomas psicóticos, la conducta suicida, los déficits en la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas puede conllevar el estudio de muestras más homogéneas y de esta forma mejorar el conocimiento de este complejo trastorno.

Por otra parte, serían de gran valor estudios prospectivos con amplias muestras de pacientes que cuenten con puntuaciones de riesgo genético y analizar si estos datos tienen poder predictivo sobre el curso y el pronóstico del trastorno a largo plazo. De ser así, podrían ser utilizadas en un futuro para mejorar la atención y conseguir avanzar hacia un tratamiento más personalizado.

También otra línea de investigación que se pretende seguir es el análisis de las variantes raras que son específicas de algunas familias. Para esto se espera realizar una secuenciación completa del genoma y del exoma en las familias más amplias. Actualmente se está llevando a cabo los primeros análisis con células pluripotentes inducidas y se espera conseguir hallazgos reveladores con estas técnicas.

7. CONCLUSIONES

- Se encontraron una serie variables características del TB en comparación con el trastorno depresivo mayor recurrente en una muestra de familias con alta afectación de TB: menor edad de inicio del trastorno, mayor frecuencia de conducta suicida, mayor frecuencia de síntomas psicóticos, mayor probabilidad de hospitalización en salud mental, mayor deterioro laboral, y más número de síntomas depresivos. También, aquellos con TB presentaron más frecuentemente algunos síntomas durante los episodios depresivos, concretamente el despertar temprano y la ideación de suicidio. Por otro lado, aquellos con TB presentaron una menor frecuencia de otros síntomas, específicamente el enlentecimiento psicomotor y la falta de energía, en comparación con aquellos con un diagnóstico de TDMR.
- La puntuación de riesgo genético discriminó entre afectados de TB y los participantes sanos. Es uno de lo primeros estudios que ha obtenido este resultado con una muestra con familias con alta afectación de TB.
- Los participantes diagnosticados de TB y el grupo de partipantes con algún familiar de primer grado con TB presentaron un peor funcionamiento en varias funciones ejecutivas y de velocidad de procesamiento cognitivo en comparación con un grupo control, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.
- La principal conclusión de este trabajo es que la puntuación de riesgo genético para TB se relacionó con la velocidad de procesamiento cognitivo,

aumentando la evidencia para considerar a esta variable neuropsicológica como un endofenotipo o fenotipo intermedio del TB.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abou Jamra, R., Fuerst, R., Kaneva, R., Orozco Diaz, G., Rivas, F., Mayoral, F., ... Schumacher, J. (2007). The first genomewide interaction and locus-heterogeneity linkage scan in bipolar affective disorder: strong evidence of epistatic effects between loci on chromosomes 2q and 6q. *American Journal of Human Genetics*, 81(5), 974–86. <http://doi.org/10.1086/521690>
- Abreu, L. N. de, Lafer, B., Baca-Garcia, E., & Oquendo, M. A. (2009). Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(3), 271–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787156>
- Adan, A., & Almirall, H. (1990). Adaptation and standardization of a Spanish version of the morningness-eveningness questionnaire: Individual differences. *Personality and Individual Differences*, 11(11), 1123–1130. [http://doi.org/10.1016/0191-8869\(90\)90023-K](http://doi.org/10.1016/0191-8869(90)90023-K)
- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., ... Courtet, P. (2011). Trait-Related Decision-Making Impairment in the Three Phases of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 70(4), 357–365. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.018>
- Agerbo, E., Sullivan, P. F., Vilhjálmsdóttir, B. J., Pedersen, C. B., Mors, O., Børghlum, A. D., ... Mortensen, P. B. (2015). Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 635. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0346>
- Allardyce, J., McCreadie, R. G., Morrison, G., & van Os, J. (2007). Do symptom dimensions or categorical diagnoses best discriminate between known risk factors for psychosis? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(6), 429–437. <http://doi.org/10.1007/s00127-007-0179-y>

Álvarez Ruiz, E. M., & Gutiérrez-Rojas, L. Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders. *Revista de Psiquiatría Y Salud Mental*, 8(4), 232–241.

<http://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.12.001>

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision)*. American Psychiatric Publishing, Inc.

Retrieved from <http://www.amazon.com/Diagnostic-Statistical-Disorders-DSM-IV-TR-Hardcover/dp/0890420246>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5(TM))*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Aminoff, S. R., Tesli, M., Bettella, F., Aas, M., Lagerberg, T. V., Djurovic, S., ...

Melle, I. (2015). Polygenic risk scores in bipolar disorder subgroups. *Journal of Affective Disorders*, 183, 310–4. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.021>

Anderson, G., & Maes, M. (2015). Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Current Psychiatry Reports*, 17(2), 8. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0541-1>

Andreassen, O. A., Thompson, W. K., Schork, A. J., Ripke, S., Mattingsdal, M., Kelsoe, J. R., ... Dale, A. M. (2013). Improved detection of common variants associated with schizophrenia and bipolar disorder using pleiotropy-informed conditional false discovery rate. *PLoS Genetics*, 9(4), e1003455.

<http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003455>

Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V., & Klein, D. N. (2011). Childhood adversity and chronicity of mood disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(1), 21–27. <http://doi.org/10.1007/s00406-010-0120-3>

Angst, J., Gamma, A., Bowden, C. L., Azorin, J. M., Perugi, G., Vieta, E., & Young,

- A. H. (2013). Evidence-based definitions of bipolar-I and bipolar-II disorders among 5,635 patients with major depressive episodes in the Bridge Study: Validity and comorbidity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(8), 663–673. <http://doi.org/10.1007/s00406-013-0393-4>
- Antila, M., Kieseppä, T., Partonen, T., Lönnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., Kieseppä, T., ... A., T.-H. (2011). The effect of processing speed on cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychopathology*, 44(1), 40–45. <http://doi.org/10.1159/000317577>
- Antila, M., Tuulio-Henriksson, A., Kieseppä, T., Soronen, P., Palo, O. M., Paunio, T., ... Lönnqvist, J. (2007). Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(6), 802–808. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.30538>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785. <http://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Aydin, A., Selvi, Y., Besiroglu, L., Boysan, M., Atli, A., Ozdemir, O., ... Balaharoglu, R. (2013). Mood and metabolic consequences of sleep deprivation as a potential endophenotype' in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 284–294. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.007>
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2006). *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care, second edition*. (In W. H. O). Retrieved from http://www.talkingalcohol.com/files/pdfs/WHO_audit.pdf
- Bachman, P., Reichenberg, A., Rice, P., Woolsey, M., Chaves, O., Martinez, D., ...

- Glahn, D. C. (2010). Deconstructing processing speed deficits in schizophrenia: Application of a parametric digit symbol coding test. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 6–11. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1029>
- Badcock, J. C., Williams, R. J., Anderson, M., & Jablensky, A. (2004). Speed of processing and individual differences in IQ in schizophrenia: General or specific cognitive deficits? *Cognitive Neuropsychiatry*, 9(4), 233–247. <http://doi.org/10.1080/13546800344000228>
- Badner, J. A., Koller, D., Foroud, T., Edenberg, H., Nurnberger, J. I., Zandi, P. P., ... Byerley, W. (2012). Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. *Molecular Psychiatry*, 17(8), 818–26. <http://doi.org/10.1038/mp.2011.89>
- Bagby, R. M., Young, L. T., Schuller, D. R., Bindseil, K. D., Cooke, R. G., Dickens, S. E., ... Joffe, R. T. (1996). Bipolar disorder, unipolar depression and the Five-Factor Model of personality. *Journal of Affective Disorders*, 41(1), 25–32.
- Baum, A. E., Akula, N., Cabanero, M., Cardona, I., Corona, W., Klemens, B., ... McMahon, F. J. (2008). A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(2), 197–207. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4002012>
- Becoña, E., & Vázquez, F. L. (1998). The Fagerström Test for Nicotine Dependence in a Spanish sample. *Psychological Reports*, 83(3 Pt 2), 1455–8. <http://doi.org/10.2466/pr0.1998.83.3f.1455>
- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., ... Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*.

- <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., & Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test–Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12(1), 43–55.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., ... Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190.
- [http://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](http://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)
- Bernstein, E. E., Nierenberg, A. A., Deckersbach, T., & Sylvia, L. G. (2015). Eating behavior and obesity in bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(6), 566–572. <http://doi.org/10.1177/0004867414565479>
- Bo, Q., Mao, Z., Li, X., Wang, Z., Wang, C., & Ma, X. (2017). Use of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) to evaluate cognitive deficits in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(4), e0176212. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0176212>
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1097–1105. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.020>
- Bora, E., & Özerdem, A. (2017). A meta-analysis of neurocognition in youth with familial high risk for bipolar disorder. *European Psychiatry*, 44, 17–23. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.483>
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., İlerisoy, H., Aldemir, E., & Alkan, M. (2008). Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 161(3), 318–324. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.09.002>

- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bottlender, R., Jäger, M., Strauß, A., & Möller, H. J. (2000). Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(5), 257–261. <http://doi.org/10.1007/s004060070016>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–62.
<http://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*, 1(5), 2277–81.
<http://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
- Brittain, P. J., Lobo, S. E. M., Rucker, J., Amarasinghe, M., Anilkumar, A. P. P., Baggaley, M., ... Schumann, G. (2013). Harnessing Clinical Psychiatric Data with an Electronic Assessment Tool (OPCRIT+): The Utility of Symptom Dimensions. *PLoS ONE*, 8(3), e58790. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0058790>
- Burdick, K. E., Funke, B., Goldberg, J. F., Bates, J. A., Jaeger, J., Kucherlapati, R., & Malhotra, A. K. (2007). COMT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disorders*, 9(4), 370–6.
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00384.x>
- Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., ... Worthington, J. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of

- seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447(7145), 661–678.
<http://doi.org/10.1038/nature05911>
- Cabranes, J. A., Ancín, I., Santos, J. L., Sánchez-Morla, E., García-Jiménez, M. A., Rodríguez-Moya, L., ... Barabash, A. (2013). P50 sensory gating is a trait marker of the bipolar spectrum. *European Neuropsychopharmacology*, 23(7), 721–727.
<http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.06.008>
- Cardno, A. G., Jones, L. a., Murphy, K. C., Asherson, P., Scott, L. C., Williams, J., ... McGuffin, P. (1996). Factor analysis of schizophrenic symptoms using the OPCRIT checklist. *Schizophrenia Research*, 22(3), 233–239.
[http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(96\)00060-6](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(96)00060-6)
- Cardno, A. G., & Owen, M. J. (2014). Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 504–515. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbu016>
- Carlborg, A., Ferntoft, L., Thuresson, M., & Bodegard, J. (2015). Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disorders*, 17(1), 76–85.
<http://doi.org/10.1111/bdi.12234>
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 509–527. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>
- Cassidy, C., Buchy, L., Bodnar, M., Dell’elce, J., Choudhry, Z., Fathalli, F., ... Joobar, R. (2014). Association of a risk allele of ANK3 with cognitive performance and cortical thickness in patients with first-episode psychosis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 39(1), 31–9. <http://doi.org/10.1503/jpn.120242>

- Chelminski, I., Petros, T. V., Plaud, J. J., & Ferraro, F. R. (2000). Psychometric properties of the reduced Horne and Ostberg questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 29(3), 469–478. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00208-1](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00208-1)
- Chen, C. H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x>
- Chen, M. H., Li, C. T., Tsai, C. F., Lin, W. C., Chang, W. H., Chen, T. J., ... Bai, Y.-M. (2015). Risk of subsequent dementia among patients with bipolar disorder or major depression: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(6), 504–8. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.01.084>
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., ... Sullivan, P. F. (2009). Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 166(5), 540–56. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08091354>
- Cichon, S., Mühleisen, T. W., Degenhardt, F. A., Mattheisen, M., Miró, X., Strohmaier, J., ... Nöthen, M. M. (2011). Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 88(3), 372–81. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.017>
- Clark, L., Sarna, A., & Goodwin, G. M. (2005). Impairment of Executive Function But Not Memory in First-Degree Relatives of Patients With Bipolar I Disorder and in Euthymic Patients With Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1980–1982. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1980>

- Collins, A. L., Kim, Y., Szatkiewicz, J. P., Bloom, R. J., Hilliard, C. E., Quackenbush, C. R., ... Sullivan, P. F. (2013). Identifying bipolar disorder susceptibility loci in a densely affected pedigree. *Molecular Psychiatry*, 18(12), 1245–6. <http://doi.org/10.1038/mp.2012.176>
- Cordes, J., Larisch, R., Henning, U., Thünker, J., Werner, C., Orozco, G., ... Klimke, A. (2009). Abnormal neuroendocrine response to clomipramine in hereditary affective psychosis. *Depression and Anxiety*, 26(8), E111-9. <http://doi.org/10.1002/da.20405>
- Costa, L. D. S., Alencar, Á. P., Nascimento Neto, P. J., dos Santos, M. D. S. V., da Silva, C. G. L., Pinheiro, S. D. F. L., ... Rolim Neto, M. L. (2015). Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 170, 237–54. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.003>
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). *Neo Pi-R*. Psychological assessment resources.
- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet*, 381(9878), 1654–62. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013a). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931–9. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013b). Mental disorders and risk of accidental death. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 203(3), 297–302. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.123992>
- Daban, C., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Scott, J., Etain, B., ... Bellivier, F. (2012). Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, 139(1), 98–101. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.028>
- Daff, E., & Thomas, S. D. M. (2014). Bipolar disorder and criminal offending: a data

- linkage study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(12), 1985–91.
<http://doi.org/10.1007/s00127-014-0882-4>
- De Bartolomeis, A., Buonaguro, E. F., Iasevoli, F., & Tomasetti, C. (2014). The emerging role of dopamine-glutamate interaction and of the postsynaptic density in bipolar disorder pathophysiology: Implications for treatment. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(6), 505–526.
<http://doi.org/10.1177/0269881114523864>
- De Las Cuevas, C., & Peñate, W. (2015). Validation of the General Self-Efficacy Scale in psychiatric outpatient care. *Psicothema*, 27(4), 410–5.
<http://doi.org/10.7334/psicothema2015.56>
- Depue, R. A., & Iacono, W. G. (1989). Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Annual Review of Psychology*, 40, 457–492.
<http://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.002325>
- Derks, E. M., Vorstman, J. A. S., Ripke, S., Kahn, R. S., & Ophoff, R. A. (2012). Investigation of the genetic association between quantitative measures of psychosis and schizophrenia: A polygenic risk score analysis. *PLoS ONE*, 7(6).
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037852>
- Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychological Medicine*, 13(3), 595–605.
- Deveney, C. M., Connolly, M. E., Jenkins, S. E., Kim, P., Fromm, S. J., Brotman, M. A., ... Leibenluft, E. (2012). Striatal dysfunction during failed motor inhibition in children at risk for bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(2), 127–133. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.02.014>
- Dickinson, T., Bécerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-

- analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218, 407–427.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
- Drysdale, E., Knight, H. M., McIntosh, A. M., & Blackwood, D. H. (2013). Cognitive endophenotypes in a family with bipolar disorder with a risk locus on chromosome 4. *Bipolar Disorders*, 15(2), 215–222. <http://doi.org/10.1111/bdi.12040>
- Duffy, A., Lewitzka, U., Doucette, S., Andreazza, A., & Grof, P. (2012). Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Intervention in Psychiatry*, 6(2), 128–137. <http://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00323.x>
- Edge, M. D., Johnson, S. L., & Carver, C. S. (2013). Iowa Gambling Task performance in euthymic bipolar I disorder: a meta-analysis and empirical study. *Journal of Affective Disorders*, 150(1), 115–22. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.027>
- Eker, C., Simsek, F., Yilmazer, E. E., Kitis, O., Cinar, C., Eker, O. D., ... Gonul, A. S. (2014). Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. *Bipolar Disorders*, 16(3), 249–261. <http://doi.org/10.1111/bdi.12181>
- El Kissi, Y., Krir, M. W., Ben Nasr, S., Hamadou, R., El Hedda, R., Bannour, S., & Ben Hadj Ali, B. (2013). Life events in bipolar patients: a comparative study with siblings and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 378–83. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.098>
- Endicott, J., & Spitzer, R. L. (1978). A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 35(7), 837–44.
- Engström, C., Brändström, S., Sigvardsson, S., Cloninger, R., & Nylander, P. O. (2004). Bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 82(1), 131–134. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2003.09.004>

- Evans, L., Akiskal, H. S., Keck, P. E., McElroy, S. L., Sadovnick, A. D., Remick, R. A., & Kelsoe, J. R. (2005). Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 85(1–2), 153–168.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2003.10.015>
- Fears, S. C., Service, S. K., Kremeyer, B., Araya, C., Araya, X., Bejarano, J., ... et al. (2014). Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA Psychiatry*, 90095(4), 1–13.
<http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4100>
- Ferreira, M. A. R., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., ... Craddock, N. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*, 40(9), 1056–8. <http://doi.org/10.1038/ng.209>
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1994). Structured clinical interview for Axis I DSM-IV disorders. *Patient Edition (SCID-I/P, vs 2.0)*.
- Flaquer, A., Jamra, R. A., Etterer, K., Díaz, G. O., Rivas, F., Rietschel, M., ... Strauch, K. (2010). A new susceptibility locus for bipolar affective disorder in PAR1 on Xp22.3/Yp11.3. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(5), 1110–1114. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.31075>
- Forstner, A. J., Hofmann, A., Maaser, A., Sumer, S., Khudayberdiev, S., Mühleisen, T. W., ... Nöthen, M. M. (2015). Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 5, e678. <http://doi.org/10.1038/tp.2015.159>
- Forty, L., Smith, D., Jones, L., Jones, I., Caesar, S., Cooper, C., ... Craddock, N. (2008). Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry*, 192(5), 388–9. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045294>

- Frantom, L. V., Allen, D. N., & Cross, C. L. (2008). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 10(3), 387–399.
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00529.x>
- Frey, B. N., Andreazza, A. C., Nery, F. G., Martins, M. R., Quevedo, J., Soares, J. C., & Kapczinski, F. (2007). The role of hippocampus in the pathophysiology of bipolar disorder. *Behavioural Pharmacology*, 18(5–6), 419–30.
<http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282df3cde>
- Fullerton, J. M., Koller, D. L., Edenberg, H. J., Foroud, T., Liu, H., Glowinski, A. L., ... Berrettini, W. (2015). Assessment of first and second degree relatives of individuals with bipolar disorder shows increased genetic risk scores in both affected relatives and young At-Risk Individuals. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(7), 617–629.
<http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32344>
- Gao, J., Jia, M., Qiao, D., Qiu, H., Sokolove, J., Zhang, J., & Pan, Z. (2015). TPH2 gene polymorphisms and bipolar disorder: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*. 171B(2), 145-52.
<http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32381>
- Georgieva, L., Dimitrova, A., Ivanov, D., Nikolov, I., Williams, N. M., Grozeva, D., ... O'Donovan, M. C. (2008). Support for neuregulin 1 as a susceptibility gene for bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(5), 419–27.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.025>
- Gershon, A., Johnson, S. L., & Miller, I. (2013). Chronic stressors and trauma: prospective influences on the course of bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 43(12), 2583–92. <http://doi.org/10.1017/S0033291713000147>
- Gkintoni, E., Pallis, E. G., Bitsios, P., & Giakoumaki, S. G. (2017). Neurocognitive

- performance, psychopathology and social functioning in individuals at high risk for schizophrenia or psychotic bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 208, 512–520. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.032>
- Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., ... Escamilla, M. A. (2010). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 168–77. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.184>
- Glahn, D. C., Knowles, E. E. M., McKay, D. R., Sprooten, E., Ravent??s, H., Blangero, J., ... Almasy, L. (2014). Arguments for the sake of endophenotypes: Examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165(2), 122–130. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32221>
- Goldstein, B. I., Schaffer, A., Wang, S., & Blanco, C. (2015). Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(2), 163–9. <http://doi.org/10.4088/JCP.14m09300>
- Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P. J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarró, S., ... Pomarol-Clotet, E. (2011). Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research*, 128(1–3), 175–6. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.016>
- Goossens, P. J. J., Knoppert-van der Klein, E. A. M., & van Achterberg, T. (2008). Coping Styles of Outpatients With a Bipolar Disorder. *Archives of Psychiatric Nursing*, 22(5), 245–253. <http://doi.org/10.1016/j.apnu.2007.07.001>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–

45. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Grabe, H. J., Schulz, A., Schmidt, C. O., Appel, K., Driessen, M., Wingenfeld, K., ... Freyberger, H. J. (2012). [A brief instrument for the assessment of childhood abuse and neglect: the childhood trauma screener (CTS)]. *Psychiatrische Praxis*, 39(3), 109–15. <http://doi.org/10.1055/s-0031-1298984>
- Greenberg, S., Rosenblum, K. L., McInnis, M. G., & Muzik, M. (2014). The role of social relationships in bipolar disorder: a review. *Psychiatry Research*, 219(2), 248–54. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.047>
- Gurung, R., & Prata, D. P. (2015). What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychological Medicine*, 45(12), 2461–80. <http://doi.org/10.1017/S0033291715000537>
- Gutiérrez, B., Bellón, J. Á., Rivera, M., Molina, E., King, M., Marston, L., ... Cervilla, J. (2015). The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: a replication study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 40(3), 187–96.
- Hall, M.-H., Rijdsdijk, F., Kalidindi, S., Schulze, K., Kravariti, E., Kane, F., ... Murray, R. M. (2007). Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. *Psychological Medicine*, 37(5), 667–678. <http://doi.org/10.1017/S003329170600972X>
- Hamshere, M. L., Schulze, T. G., Schumacher, J., Corvin, A., Owen, M. J., Jamra, R. A., ... Craddock, N. (2009). Mood-incongruent psychosis in bipolar disorder: Conditional linkage analysis shows genome-wide suggestive linkage at 1q32.3, 7p13 and 20q13.31. *Bipolar Disorders*, 11(6), 610–620. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00736.x>

- Harnic, D., Pompili, M., Innamorati, M., Erbuto, D., Lamis, D. A., Bria, P., ... Janiri, L. (2014). Affective temperament and attachment in adulthood in patients with Bipolar Disorder and Cyclothymia. *Comprehensive Psychiatry*, 55(4), 999–1006. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.12.006>
- Harvey, P. D., McClure, M. M., Patterson, T. L., McGrath, J. A., Pulver, A. E., Bowie, C. R., & Siever, L. J. (2012). Impairment in functional capacity as an endophenotype candidate in severe mental illness. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1318–26 <http://doi.org/10.1093/schbul/sbr046>
- Haukvik, U. K., Westlye, L. T., Mørch-Johnsen, L., Jørgensen, K. N., Lange, E. H., Dale, A. M., ... Agartz, I. (2015). In Vivo Hippocampal Subfield Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 77(6), 581–588. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.020>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Harriss, L. (2005). Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 693–704.
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. P. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 417–425. <http://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K. (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86(9), 1119–1127.
- Hernandez, A., Gallardo-Pujol, D., Pereda, N., Arntz, A., Bernstein, D. P., Gaviria, A. M., ... Gutierrez-Zotes, J. A. (2013). Initial Validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: Factor Structure, Reliability and Association With Parenting. *Journal of Interpersonal Violence*, 28(7), 1498–1518.

<http://doi.org/10.1177/0886260512468240>

- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G. M., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., ... Andreassen, O. A. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1710–1716. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hidiroglu, C., Torres, I. J., Er, A., Isik, G., Yalin, N., Yatham, L. N., ... Ozerdem, A. (2015). Response inhibition and interference control in patients with bipolar I disorder and first-degree relatives. *Bipolar Disorders*, 17(7), 781–794. <http://doi.org/10.1111/bdi.12335>
- Holm, H., Gudbjartsson, D. F., Sulem, P., Masson, G., Helgadóttir, H. T., Zanon, C., ... Stefansson, K. (2011). A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nature Genetics*, 43(4), 316–20. <http://doi.org/10.1038/ng.781>
- Holmans, P., Green, E. K., Pahwa, J. S., Ferreira, M. A. R., Purcell, S. M., Sklar, P., ... Craddock, N. (2009). Gene ontology analysis of GWA study data sets provides insights into the biology of bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 85(1), 13–24. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.05.011>
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110.
- Jabben, N., Arts, B., Jongen, E. M. M., Smulders, F. T. Y., van Os, J., & Krabbendam, L. (2012). Cognitive processes and attitudes in bipolar disorder: a study into personality, dysfunctional attitudes and attention bias in patients with bipolar disorder and their relatives. *Journal of Affective Disorders*, 143(1–3), 265–8. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.022>
- Jamison, K. R. (2000). Suicide and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*,

61 Suppl 9, 47–51.

- Jansen, K., Cardoso, T. A., Fries, G. R., Branco, J. C., Silva, R. A., Kauer-Sant'Anna, M., ... Magalhaes, P. V. S. (2016). Childhood trauma, family history, and their association with mood disorders in early adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (4), n/a-n/a. <http://doi.org/10.1111/acps.12551>
- Jukic, M. M., Carrillo-Roa, T., Bar, M., Becker, G., Jovanovic, V. M., Zega, K., ... Brodski, C. (2015). Abnormal development of monoaminergic neurons is implicated in mood fluctuations and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(4), 839–48. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.244>
- Jylhä, P., Mantere, O., Melartin, T., Suominen, K., Vuorilehto, M., Arvilommi, P., ... Isometsä, E. (2010). Differences in neuroticism and extraversion between patients with bipolar I or II and general population subjects or major depressive disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 125(1–3), 42–52. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.01.068>
- Kaur, M., Battisti, R., Lagopoulos, J., Ward, P., Hickie, I., & Hermens, D. (2012). Neurophysiological biomarkers support bipolar-spectrum disorders within psychosis cluster. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(5), 313–321. <http://doi.org/10.1503/jpn.110081>
- Kerchner, G. A., Racine, C. A., Hale, S., Wilhelm, R., Laluz, V., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2012). Cognitive Processing Speed in Older Adults: Relationship with White Matter Integrity. *PLoS ONE*, 7(11). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0050425>
- Kessing, L. V., Vradi, E., McIntyre, R. S., & Andersen, P. K. (2015). Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 180, 142–7. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>

- Kosger, F., Essizoglu, A., Baltacioglu, M., Ulkgun, N., & Yenilmez, C. (2015). Executive function in parents of patients with familial versus sporadic bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 61, 36–41.
<http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.05.013>
- Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 1–8.
<http://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
- Kulkarni, S., Jain, S., Janardhan Reddy, Y. C., Kumar, K. J., & Kandavel, T. (2010). Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(6), 647–656.
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00857.x>
- Latalova, K., Prasko, J., Kamaradova, D., Sedlackova, J., & Ociskova, M. (2013). Comorbidity bipolar disorder and personality disorders. *Neuro Endocrinology Letters*, 34(1), 1–8.
- Lee, S. H., DeCandia, T. R., Ripke, S., Yang, J., Sullivan, P. F., Goddard, M. E., ... Wray, N. R. (2012). Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nature Genetics*, 44(3), 247–50.
<http://doi.org/10.1038/ng.1108>
- Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., ... Wray, N. R. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984–94.
<http://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Lee, S. H., Wray, N. R., Goddard, M. E., & Visscher, P. M. (2011). Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies. *American Journal of Human Genetics*, 88(3), 294–305. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.02.002>

- Li, J., Kale Edmiston, E., Chen, K., Tang, Y., Ouyang, X., Jiang, Y., ... Wang, F. (2014). A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 221(1), 58–62. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.10.007>
- Lin, K., Lu, R., Chen, K., Li, T., Lu, W., Kong, J., & Xu, G. (2017). Differences in cognitive deficits in individuals with subthreshold syndromes with and without family history of bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 177–183. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.05.005>
- Lombardo, L. E., Bearden, C. E., Barrett, J., Brumbaugh, M. S., Pittman, B., Frangou, S., & Glahn, D. C. (2012). Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 14(5), 565–570. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01035.x>
- Lu, P. H., Lee, G. J., Tishler, T. A., Meghpara, M., Thompson, P. M., & Bartzokis, G. (2013). Myelin breakdown mediates age-related slowing in cognitive processing speed in healthy elderly men. *Brain and Cognition*, 81(1), 131–138. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.09.006>
- Lucassen, A., & Parker, M. (2010). Confidentiality and sharing genetic information with relatives. *Lancet*, 375(9725), 1507–9. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60173-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60173-0)
- Maciukiewicz, M., Czerski, P. M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Kapelski, P., Szczepankiewicz, A., Dmitrzak-Weglarz, M., ... Karlowski, W. M. (2012). Analysis of OPCRIT results indicate the presence of a novel “social functioning” domain and complex structure of other dimensions in the Wielkopolska (Poland) population. *Schizophrenia Research*, 138(2–3), 223–232. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.032>

- Maniglio, R. (2013). The impact of child sexual abuse on the course of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*, 15(4), 341–58.
<http://doi.org/10.1111/bdi.12050>
- Mannuzza S, Fyer AJ, Endicott J, K. D. (1985). *Family Informant Schedule and Criteria (FISC)* (Anxiety Di). New York.
- Martínez-Leal, R., Torres, F., Soriano, M. F., Macizo, P., & Ribes, M. (2005). Diagnóstico de esquizofrenia en investigación: aproximación polidiagnóstica, inventario OPCRIT 4.0.
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Torralva, T., & Manes, F. (2011). Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychological Medicine*, 41(6), 1319–27. <http://doi.org/10.1017/S0033291710001832>
- Martucci, L., Wong, A. H. C., De Luca, V., Likhodi, O., Wong, G. W. H., King, N., & Kennedy, J. L. (2006). N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophrenia Research*, 84(2–3), 214–21.
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.001>
- Mathew, I., Gardin, T. M., Tandon, N., Eack, S., Francis, A. N., Seidman, L. J., ... Keshavan, M. S. (2014). Medial Temporal Lobe Structures and Hippocampal Subfields in Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 769.
<http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.453>
- Mathias de Almeida, K., Nery, F. G., Moreno, R. A., Gorenstein, C., & Lafer, B. (2013). A sib-pair analysis of impulsivity in bipolar disorder type I. *Comprehensive Psychiatry*, 54(8), 1148–52.
<http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.05.019>
- Matsuura, M., Adachi, N., Oana, Y., Okubo, Y., Kato, M., Nakano, T., & Takei, N.

- (2004). A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 69(2–3), 189–201.
[http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00492-9](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00492-9)
- McCarroll, S. A., & Altshuler, D. M. (2007). Copy-number variation and association studies of human disease. *Nature Genetics*, 39(7 Suppl), S37-42.
<http://doi.org/10.1038/ng2080>
- McCarroll, S. a, Feng, G., & Hyman, S. E. (2014). Genome-scale neurogenetics: methodology and meaning. *Nature Neuroscience*, 17(6), 756–763.
<http://doi.org/10.1038/nn.3716>
- McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck, P. E., Frye, M. A., Denicoff, K. D., ... Post, R. M. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158(3), 420–6. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.420>
- McGuffin, P., Farmer, A., & Harvey, I. (1991). A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Archives of General Psychiatry*, 48(8), 764–70.
- McIntosh, a M., Forrester, a, Lawrie, S. M., Byrne, M., Harper, a, Kestelman, J. N., ... Owens, D. G. (2001). A factor model of the functional psychoses and the relationship of factors to clinical variables and brain morphology. *Psychological Medicine*, 31, 159–171. <http://doi.org/10.1017/S0033291799003177>
- McKenna, B. S., Theilmann, R. J., Sutherland, A. N., & Eyler, L. T. (2015). Fusing Functional MRI and Diffusion Tensor Imaging Measures of Brain Function and Structure to Predict Working Memory and Processing Speed Performance among Inter-episode Bipolar Patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 21(5), 330–41. <http://doi.org/10.1017/S1355617715000314>

- Melo, M. C. A., Abreu, R. L. C., Linhares Neto, V. B., de Bruin, P. F. C., & de Bruin, V. M. S. (2016). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. [Epub ahead of print]
<http://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.007>
- Miller, C., & Bauer, M. S. (2014). Excess mortality in bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(11), 499. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0499-z>
- Miró, X., Ph, D., Meier, S., Sc, M., Dreisow, M. L., Frank, J., ... Zimmer, A. (2012). Studies in Humans and Mice Implicate Neurocan in the Etiology of Mania. *American Journal of Psychiatry*, (September), 169(9), 982–990.
- Mitchell, P. B., Frankland, A., Hadzi-Pavlovic, D., Roberts, G., Corry, J., Wright, A., ... Breakspear, M. (2011). Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *British Journal of Psychiatry*, 199(4), 303–309. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.088823>
- Mitchell, P. B., Wilhelm, K., Parker, G., Austin, M. P., Rutgers, P., & Malhi, G. S. (2001). The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(3), 212–6; quiz 217.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moreno, C., Hasin, D. S., Arango, C., Oquendo, M. A., Vieta, E., Liu, S., ... Blanco, C. (2012). Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Bipolar Disorders*, 14(3), 271–282. <http://doi.org/10.1111/j.1399->

5618.2012.01009.x

- Morriss, R. K., van der Gucht, E., Lancaster, G., & Bentall, R. P. (2009). Adult attachment in bipolar 1 disorder. *Psychology and Psychotherapy*, 82(Pt 3), 267–77.
<http://doi.org/10.1348/147608309X415309>
- Morriss, R., Yang, M., Chopra, A., Bentall, R., Paykel, E., & Scott, J. (2013). Differential effects of depression and mania symptoms on social adjustment: prospective study in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 15(1), 80–91.
<http://doi.org/10.1111/bdi.12036>
- Mühleisen, T. W., Leber, M., Schulze, T. G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., ... Cichon, S. (2014). Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nature Communications*, 5, 3339.
<http://doi.org/10.1038/ncomms4339>
- Mullins, N., Power, R. A., Fisher, H. L., Hanscombe, K. B., Euesden, J., Iniesta, R., ... Lewis, C. M. (2016). Polygenic interactions with environmental adversity in the aetiology of major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 46(4), 759–70.
<http://doi.org/10.1017/S0033291715002172>
- Musliner, K. L., Seifuddin, F., Judy, J. A., Pirooznia, M., Goes, F. S., & Zandi, P. P. (2015). Polygenic risk, stressful life events and depressive symptoms in older adults: a polygenic score analysis. *Psychological Medicine*, 45(8), 1709–20.
<http://doi.org/10.1017/S0033291714002839>
- Nader, E. G., Kleinman, A., Gomes, B. C., Bruscin, C., Santos, B. Dos, Nicoletti, M., ... Caetano, S. C. (2013). Negative expressed emotion best discriminates families with bipolar disorder children. *Journal of Affective Disorders*, 148(2–3), 418–423.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.017>
- Najt, P., Perez, J., Sanches, M., Peluso, M. A. M., Glahn, D., & Soares, J. C. (2007).

- Impulsivity and bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*.
<http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.002>
- Narayanan, B., O'Neil, K., Berwise, C., Stevens, M. C., Calhoun, V. D., Clementz, B. A., ... Pearlson, G. D. (2014). Resting State Electroencephalogram Oscillatory Abnormalities in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Patients and Their Relatives from the Bipolar and Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes Study. *Biological Psychiatry*, 76(6), 456–465.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.008>
- Nery, F. G., Monkul, E. S., & Lafer, B. (2013). Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: a review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(12), 1124–35.
<http://doi.org/10.1177/0004867413496482>
- Ng, T. H., Chung, K.-F., Ho, F. Y., Yeung, W. F., Yung, K. P., & Lam, T. H. (2015). Sleep–wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 46–58.
<http://doi.org/10.1016/j.smr.2014.06.006>
- Nicol Ferrier, I., Chowdhury, R., Thompson, J. M., Watson, S., & Young, A. H. (2004). Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders*, 6(4), 319–322.
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00122.x>
- Nowakowska, C., Strong, C. M., Santosa, C. M., Wang, P. W., & Ketter, T. A. (2005). Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 85(1–2), 207–215. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2003.11.012>

- Nurnberger Jr., J. I., & Foroud, T. (2000). Genetics of bipolar affective disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2(2), 147–157.
- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Pester, B., McInnis, M. G., Langenecker, S. A., & Ryan, K. A. (2017). Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1–9. <http://doi.org/10.1080/13803395.2017.1296935>
- Paksarian, D., Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Merikangas, K. R., & Pedersen, C. B. (2015). A population-based study of the risk of schizophrenia and bipolar disorder associated with parent-child separation during development. *Psychological Medicine*, 45(13), 2825–37. <http://doi.org/10.1017/S0033291715000781>
- Palmer, S. L., Glass, J. O., Li, Y., Ogg, R., Qaddoumi, I., Armstrong, G. T., ... Reddick, W. E. (2012). White matter integrity is associated with cognitive processing in patients treated for a posterior fossa brain tumor. *Neuro-Oncology*, 14(9), 1185–1193. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos154>
- Parker, G., Fletcher, K., McCraw, S., Futeran, S., & Hong, M. (2013). Identifying antecedent and illness course variables differentiating bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 148(2–3), 202–209. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.061>
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Hadzi-Pavlovic, D. (2000). The nature of bipolar depression: Implications for the definition of melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 59(3), 217–224. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00144-5](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00144-5)
- Passarotti, A. M., Sweeney, J. A., & Pavuluri, M. N. (2010). Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 181(1), 36–43.

- <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.07.002>
- Patel, S. D., Le-Niculescu, H., Koller, D. L., Green, S. D., Lahiri, D. K., McMahon, F. J., ... Niculescu, A. B. (2010). Coming to grips with complex disorders: Genetic risk prediction in bipolar disorder using panels of genes identified through convergent functional genomics. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(4), 850–877. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.31087>
- Pérez-Costillas, L., Blasco-Fontecilla, H., Benítez, N., Comino, R., Antón, J. M., Ramos-Medina, V., ... de Diego-Otero, Y. (2014). Space-time suicide clustering in the community of Antequera (Spain). *Revista de Psiquiatria Y Salud Mental*. <http://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.01.007>
- Pizzagalli, D. A., Goetz, E., Ostacher, M., Iosifescu, D. V., & Perlis, R. H. (2008). Euthymic Patients with Bipolar Disorder Show Decreased Reward Learning in a Probabilistic Reward Task. *Biological Psychiatry*, 64(2), 162–168. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.12.001>
- Powers, R. L., Russo, M., Mahon, K., Brand, J., Braga, R. J., Malhotra, A. K., & Burdick, K. E. (2013). Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disorders*, 15(8), 876–884. <http://doi.org/10.1111/bdi.12124>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–52. <http://doi.org/10.1038/nature08185>
- Qian J, Hu Q, Wan Y, Li T, Wu M, Ren Z, Y. D. (2013). Prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review. *Shanghai Archives of Psychiatry*. Aug2013, 25(4), 212–223. <http://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2013.04.003>

- Quraishi, S., Walshe, M., McDonald, C., Schulze, K., Kravariti, E., Bramon, E., ...
 Touloupoulou, T. (2009). Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives. *Bipolar Disord*, 11(2), 209–214. [http://doi.org/BDI661\[pri\]r10.1111/j.1399-5618.2008.00661.x](http://doi.org/BDI661[pri]r10.1111/j.1399-5618.2008.00661.x)
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401. <http://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rammstedt, B., & John, O. P. (2007). Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *Journal of Research in Personality*, 41(1), 203–212. <http://doi.org/10.1016/j.jrp.2006.02.001>
- Raust, A., Daban, C., Cochet, B., Henry, C., Bellivier, F., & Scott, J. (2014). Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Frontiers in Bioscience*, 6, 89–103. <http://doi.org/10.1111/etp.12063>
- Reinares, M., Vieta, E., Colom, F., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Comes, M., ...
 Sánchez-Moreno, J. (2004). Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(5), 312–319. <http://doi.org/10.1159/000078848>
- Rietschel, M. (2014). Mental disorders are somatic disorders, a comment on M. Stier and T. Schramme. *Frontiers in Psychology*, 5, 53. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00053>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., ...
 O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <http://doi.org/10.1038/nature13595>
- Roiser, J., Farmer, A., Lam, D., Burke, A., O'Neill, N., Keating, S., ... McGuffin, P. (2009). The effect of positive mood induction on emotional processing in euthymic

- individuals with bipolar disorder and controls. *Psychological Medicine*, 39(5), 785.
<http://doi.org/10.1017/S0033291708004200>
- Roiser, J. P., Cannon, D. M., Gandhi, S. K., Taylor Tavares, J., Erickson, K., Wood, S., ... Drevets, W. C. (2009). Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11(2), 178–89.
<http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00669.x>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5. <http://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rosenman, S., Korten, A., Medway, J., & Evans, M. (2000). Characterising psychosis in the Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing Study on Low Prevalence (psychotic) Disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(5), 792–800. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2000.00824.x>
- Ruberto, G., Vassos, E., Lewis, C. M., Tatarelli, R., Girardi, P., Collier, D., & Frangou, S. (2011). The cognitive impact of the ANK3 risk variant for bipolar disorder: Initial evidence of selectivity to signal detection during sustained attention. *PLoS ONE*, 6(1). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0016671>
- Rubio Valladolid, G., Bermejo Vicedo, J., Caballero Sánchez-Serrano, M. C., & Santo-Domingo Carrasco, J. (1998). Validación de la prueba para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT) en atención primaria. *Revista Clínica Española*, 198, 11–4.
- Ruderfer, D. M., Fanous, A. H., Ripke, S., McQuillin, A., Amdur, R. L., Gejman, P. V., ... Kendler, K. S. (2014). Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 19(9),

- 1017–24. <http://doi.org/10.1038/mp.2013.138>
- Ruiz-Grosso, P., Loret de Mola, C., Vega-Dienstmaier, J. M., Arevalo, J. M., Chavez, K., Vilela, A., ... Zaman, M. (2012). Validation of the Spanish Center for Epidemiological Studies Depression and Zung Self-Rating Depression Scales: A Comparative Validation Study. *PLoS ONE*, 7(10), e45413. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0045413>
- Sahakian, B. J., & Owen, A. M. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85(7), 399.
- Sala, R., Goldstein, B. I., Wang, S., & Blanco, C. (2014). Childhood maltreatment and the course of bipolar disorders among adults: epidemiologic evidence of dose-response effects. *Journal of Affective Disorders*, 165, 74–80. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.035>
- Sanz, J., & García-Vera, M. P. (2009). Nuevos baremos para la adaptación española del Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO PI-R): fiabilidad y datos normativos en voluntarios de la población general. *Clínica Y Salud*, 20(2), 131–144.
- Sarıçiçek, A., Yalın, N., Hıdıroğlu, C., Çavuşoğlu, B., Taş, C., Ceylan, D., ... Özerdem, A. (2015). Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 186, 110–118. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.055>
- Sarrazin, S., Poupon, C., Linke, J., Wessa, M., Phillips, M., Delavest, M., ... Houenou, J. (2014). A Multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar i disorder: Sychotic features and interhemispheric disconnectivity. *JAMA*

- Psychiatry*, 71(4), 388–396. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4513>
- Savitz, J. B., & Ramesar, R. S. (2006). Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? *Bipolar Disorders*, 8(4), 322–337. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00309.x>
- Savitz, J. B., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: Genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders*, 10(4), 479–494. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00591.x>
- Scholz, V., Houenou, J., Kollmann, B., Duclap, D., Poupon, C., & Wessa, M. (2016). Dysfunctional decision-making related to white matter alterations in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 194, 72–79. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.019>
- Schulz, P., Schlotz, W., & Becker, P. (2004). *Trierer Inventar zum Chronischen Stress (TICS) [Trier Inventory for Chronic Stress (TICS)]*. Göttingen: Hogrefe.
- Schumacher, J., Kaneva, R., Jamra, R. A., Diaz, G. O., Ohlraun, S., Milanova, V., ... Nöthen, M. M. (2005). Genomewide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-p36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *American Journal of Human Genetics*, 77(6), 1102–1111. <http://doi.org/10.1086/498619>
- Schwarzer, R., & Jerusalem, M. (1995). Generalized self-efficacy scale. *Measures in Health Psychology: A User's Portfolio. Causal and Control Beliefs*, 1, 35–37.
- Scott, J., Naismith, S., Grierson, A., Carpenter, J., Hermens, D., Scott, E., & Hickie, I. (2016). Sleep-wake cycle phenotypes in young people with familial and non-familial mood disorders. *Bipolar Disorders*, 18(8), 642–649

<http://doi.org/10.1111/bdi.12450>

Seifuddin, F., Mahon, P. B., Judy, J., Pirooznia, M., Jancic, D., Taylor, J., ... Zandi, P.

P. (2012). Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder.

American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics,

159B(5), 508–18. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32057>

Serretti, A., Macciardi, F., & Smeraldi, E. (1996). Identification of symptomatologic

patterns common to major psychoses: proposal for a phenotype definition.

American Journal of Medical Genetics, 67(4), 393–400.

[http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960726\)67:4<393::AID-](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960726)67:4<393::AID-)

AJMG13>3.0.CO;2-E

Serretti, A., Mandelli, L., Lattuada, E., Cusin, C., & Smeraldi, E. (2002). Clinical and

demographic features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Research*, 112(3),

195–210. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00227-5](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00227-5)

Shimony, J. S., Sheline, Y. I., D'Angelo, G., Epstein, A. A., Benzinger, T. L. S.,

Mintun, M. A., ... Snyder, A. Z. (2009). Diffuse Microstructural Abnormalities of

Normal-Appearing White Matter in Late Life Depression: A Diffusion Tensor

Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 66(3), 245–252.

<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.032>

Shindo, A., Terada, S., Sato, S., Ikeda, C., Nagao, S., Oshima, E., ... Uchitomi, Y.

(2013). Trail making test part a and brain perfusion imaging in mild Alzheimer's

disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 202–11.

<http://doi.org/10.1159/000350806>

Shippee, N. D., Shah, N. D., Williams, M. D., Moriarty, J. P., Frye, M. A., &

Ziegenfuss, J. Y. (2011). Differences in demographic composition and in work,

social, and functional limitations among the populations with unipolar depression

- and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 90. <http://doi.org/10.1186/1477-7525-9-90>
- Singh, M. K., DelBello, M. P., Fleck, D. E., Shear, P. K., & Strakowski, S. M. (2009). Inhibition and attention in adolescents with nonmanic mood disorders and a high risk for developing mania. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 1–7. <http://doi.org/10.1080/13803390801945038>
- Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., ... Purcell, S. M. (2011). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*, 43(10), 977–983. <http://doi.org/10.1038/ng.943>
- Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A. R., Perlis, R. H., Chambert, K., ... Purcell, S. M. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(6), 558–69. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4002151>
- Skudlarski, P., Schretlen, D. J., Thaker, G. K., Stevens, M. C., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A., ... Pearlson, G. D. (2013). Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 886–898. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111448>
- Smoller, J. W., Ripke, S., Lee, P. H., Neale, B. M., Nurnberger, J., Santangelo, S., ... Fanous, A. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, 381(9875), 1371–9. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1)
- Soreca, I. (2014). Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(6), 467–71. <http://doi.org/10.1097/YCO.000000000000108>

- Spitzer, R. L. (1978). Research Diagnostic Criteria. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., ... Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505(7483), 361–6. <http://doi.org/10.1038/nature12818>
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Cerullo, M. A., Eliassen, J. C., Lamy, M., Fleck, D. E., ... DelBello, M. P. (2008). Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Intervention in Psychiatry*, 2(4), 225–33. <http://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00082.x>
- Strakowski, S. M., Fleck, D. E., DelBello, M. P., Adler, C. M., Shear, P. K., Kotwal, R., & Arndt, S. (2010). Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(3), 285–297. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00806.x>
- Styrkarsdottir, U., Thorleifsson, G., Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., ... Stefansson, K. (2013). Nonsense mutation in the LGR4 gene is associated with several human diseases and other traits. *Nature*, 497(7450), 517–20. <http://doi.org/10.1038/nature12124>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–299. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological*

- Psychiatry*, 62(8), 917–924. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.034>
- Teroganova, N., Girshkin, L., Suter, C. M., & Green, M. J. (2016). DNA methylation in peripheral tissue of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *BMC Genetics*, 17(1), 27. <http://doi.org/10.1186/s12863-016-0332-2>
- Tesli, M., Espeseth, T., Bettella, F., Mattingsdal, M., Aas, M., Melle, I., ... Andreassen, O. A. (2014). Polygenic risk score and the psychosis continuum model. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(4), 311–317. <http://doi.org/10.1111/acps.12307>
- Tesli, M., Kauppi, K., Bettella, F., Brandt, C. L., Kaufmann, T., Espeseth, T., ... Andreassen, O. A. (2015). Altered brain activation during emotional face processing in relation to both diagnosis and polygenic risk of bipolar disorder. *PLoS ONE*, 10(7), 1–14. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0134202>
- Tewes, U., & Wechsler, D. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R*. Huber.
- Tondo, L., Visioli, C., Preti, A., & Baldessarini, R. J. (2014). Bipolar disorders following initial depression: Modeling predictive clinical factors. *Journal of Affective Disorders*, 167, 44–49. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.043>
- Torres, I. J., DeFreitas, C. M., DeFreitas, V. G., Bond, D. J., Kunz, M., Honer, W. G., ... Yatham, L. N. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological Medicine*, 41(5), 971–982. <http://doi.org/10.1017/S0033291710001613>
- Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Foland-Ross, L. C., Sugar, C. A., & Altshuler, L. L. (2010). FMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 182(1), 22–29.

<http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.11.010>

Van Enkhuizen, J., Henry, B. L., Minassian, A., Perry, W., Milienne-Petiot, M., Higa, K. K., ... Young, J. W. (2014). Reduced dopamine transporter functioning induces high-reward risk-preference consistent with bipolar disorder.

Neuropsychopharmacology, 39(13), 3112–22. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.170>

Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(3), 318–325. <http://doi.org/10.1111/bdi.12134>

Vassos, E., Di Forti, M., Coleman, J., Iyegbe, C., Prata, D., Euesden, J., ... al., et. (2016). An Examination of Polygenic Score Risk Prediction in Individuals with First Episode Psychosis. *Biological Psychiatry*, 0(0), 135–145. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.028>

Vassos, E., Steinberg, S., Cichon, S., Breen, G., Sigurdsson, E., Andreassen, O. A., ... Collier, D. A. (2012). Replication Study and Meta-Analysis in European Samples Supports Association of the 3p21.1 Locus with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 72(8), 645–650. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.040>

Vierck, E. (2015). Intact interference and inhibitory functions in participants with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(10), 1124–1135. <http://doi.org/10.1080/13803395.2015.1081157>

Vonk, R., Van der Schot, A. C., Kahn, R. S., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2007). Is Autoimmune Thyroiditis Part of the Genetic Vulnerability (or an Endophenotype) for Bipolar Disorder? *Biological Psychiatry*, 62(2), 135–140. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.041>

Wang, W. Y. S., Barratt, B. J., Clayton, D. G., & Todd, J. A. (2005). Genome-wide

- association studies: theoretical and practical concerns. *Nature Reviews. Genetics*, 6, 109–118. <http://doi.org/10.1038/nrg1522>
- Webb, R. T., Lichtenstein, P., Larsson, H., Geddes, J. R., & Fazel, S. (2014). Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(8), e809-16. <http://doi.org/10.4088/JCP.13m08899>
- Wegbreit, E., Cushman, G. K., Weissman, A. B., Bojanek, E., Kim, K. L., Leibenluft, E., & Dickstein, D. P. (2016). Reversal-learning deficits in childhood-onset bipolar disorder across the transition from childhood to young adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 203, 46–54. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.046>
- Whalley, H. C., Papmeyer, M., Sprooten, E., Romaniuk, L., Blackwood, D. H., Glahn, D. C., ... McIntosh, A. M. (2012). The influence of polygenic risk for bipolar disorder on neural activation assessed using fMRI. *Translational Psychiatry*, 2(7), e130. <http://doi.org/10.1038/tp.2012.60>
- Whalley, H. C., Sprooten, E., Hackett, S., Hall, L., Blackwood D. H., Glahn D. C., ... McIntosh A. M. (2014). Polygenic risk and white matter integrity in individuals at high risk of mood disorder. *Biological Psychiatry*, 74(4), 280–286. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.027>. Polygenic
- Wiste, A., Robinson, E. B., Milaneschi, Y., Meier, S., Ripke, S., Clements, C. C., ... Perlis, R. H. (2014). Bipolar polygenic loading and bipolar spectrum features in major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 16(6), 608–616. <http://doi.org/10.1111/bdi.12201>
- Wu, M. J., Passos, I. C., Bauer, I. E., Lavagnino, L., Cao, B., Zunta-Soares, G. B., ... Soares, J. C. (2016). Individualized identification of euthymic bipolar disorder using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) and

machine learning. *Journal of Affective Disorders*, 192, 219–225.

<http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.053>

Xiang, Y. T., Zhang, L., Wang, G., Hu, C., Ungvari, G. S., Dickerson, F. B., ... Chiu, H. F. (2013). Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disorders*, 15(2), 199–205. <http://doi.org/10.1111/bdi.12052>

Xu, H., Cheng, R., Juo, S. H., Liu, J., Loth, J. E., Endicott, J., ... Baron, M. (2011). Fine mapping of candidate regions for bipolar disorder provides strong evidence for susceptibility loci on chromosomes 7q. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 156(2), 168–176.
<http://doi.org/10.1002/ajmg.b.31151>

Zandi, P. P., Belmonte, P. L., Willour, V. L., Goes, F. S., Badner, J. A., Simpson, S. G., ... Potash, J. B. (2008). Association study of Wnt signaling pathway genes in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(7), 785–93.
<http://doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.785>

Zhao, L., Lin, Y., Lao, G., Wang, Y., Guan, L., Wei, J., ... Ma, X. (2015). Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 170, 85–90.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.039>

GLOSARIO

ABiF: *The Andalusian Bipolar Family Study.*

ADCY2: Gen que codifica un miembro de la familia de las adenilatos ciclasas.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ANCOVA: análisis de covarianza.

ANK3: gen que codifica la proteína ankyrin-3 implicada en el funcionamiento de los canales de sodio.

ARN: ácido ribonucleico.

BDNF: gen del factor neurotrófico derivado del cerebro.

BFI-10: *Big Five Inventory 10 item short versión.*

BSI: *Brief Symptom Inventory.*

CACNA: familia de genes que codifican las proteínas de los canales de calcio dependientes de voltaje.

CANTAB: *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*

CES-D: *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.*

CSSS: *Chronic Stress Screening Scale.*

CTS: *Childhood Trauma Screening*

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.*

DT: desviación típica

FAST: *Functional Assessment Short Test.*

GSE: *General Self-Efficacy Scale.*

GWAS: estudio de asociación de genoma completo.

IBIMA: instituto de biomedicina de Málaga.

LOD: puntuaciones LOD que hace referencia al logaritmo de la probabilidad de que dos locis se hereden ligados.

MIR2113: gen que codifica micro ARNs.

NCAN: gen que codifica la proteína Neurocan, implicada en la migración y adhesión neuronal.

ODZ4: gen que codifica la proteína Teneurina Transmembrana 4 implicada en el desarrollo neuronal.

OPCRIT: *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness.*

PGC: *Psychiatric Genomic Consortium.*

POU3F2: gen que codifica un miembro de los factores de transcripción neuronal POU-III implicado en la diferenciación neuronal.

PRG: puntuación de riesgo genético.

SERT 5-HTTLPR: gen que codifica el transportador de la serotonina.

SADS: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia.*

SCID-I: *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders.*

SNPs: polimorfismo de un solo nucleótido en sus siglas en inglés (*single nucleotid polymorfism*).

TB: trastorno bipolar.

TB I: trastorno bipolar tipo I.

TB II: trastorno bipolar tipo II.

TBNE: trastorno bipolar no especificado.

TDMEU: trastorno depresivo mayor episodio único.

TDMR: trastorno depresivo mayor recurrente.

TEB: trastorno esquizoafectivo bipolar.

TETB: trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

TRANK1: gen que codifica las proteínas *Tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing 1*.

WTCCC: *Wellcome Trust Case Control Consortium.*

ANEXO: artículo “El estudio Andalusian Bipolar Family (ABiF): protocolo y descripción de la muestra” publicado en la Revista de Psiquiatría y Salud Mental

Artículo sobre el protocolo y las características de la muestra del estudio ABiF aceptado para publicación en la *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*:

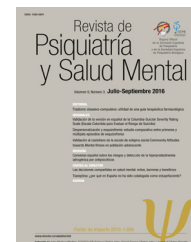
Factor de impacto: 1,650

Cuartil (Psiquiatría): 3º



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

El estudio *Andalusian Bipolar Family* (ABiF): protocolo y descripción de la muestra

Jose Guzman-Parra^{a,*,1}, Fabio Rivas^{a,1}, Jana Strohmaier^{b,1}, Andreas Forstner^{c,d},
Fabian Streit^b, Georg Auburger^e, Peter Propping^{c,d}, Guillermo Orozco-Díaz^f,
Maria José González^a, Susana Gil-Flores^g, Francisco Javier Cabaleiro-Fabeiro^h,
Francisco del Río-Noriegaⁱ, Fermin Perez-Perez^j, Jesus Haro-González^k,
Yolanda de Diego-Otero^a, Pablo Romero-Sanchiz^a, Berta Moreno-Küstner^l,
Sven Cichon^m, Markus M. Nöthen^{a,d,1}, Marcella Rietschel^{b,1} y Fermin Mayoral^{a,1}

^a Unidad de Salud Mental, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^b Departamento de Epidemiología Genética en Psiquiatría, Instituto Central de Salud Mental, Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania

^c Instituto de Genética Humana, Universidad de Bonn, Bonn, Alemania

^d Departamento de Genómica, Life & Brain Center, Universidad de Bonn, Bonn, Alemania

^e Clínica de Neurología, Universidad de Frankfurt, Frankfurt, Alemania

^f Unidad de Gestión Clínica del Dispositivo de Cuidados Críticos y Urgencias Coin-Gudalhorce, Málaga, España

^g Departamento de Salud Mental, Universidad Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^h Departamento de Salud Mental, Hospital de Jaén, Jaén, España

ⁱ Departamento de Salud Mental, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^j Departamento de Salud Mental, Hospital de Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^k Departamento de Salud Mental, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Cádiz, España

^l Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Universidad de Málaga, Málaga, España

^m Departamento de Biomedicina, Universidad de Basel, Basel, Suiza

Recibido el 12 de julio de 2016; aceptado el 23 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;
Investigación
genética;
Pedigrí;
Trastornos del humor

Resumen

Introducción: Se presenta la primera descripción del estudio denominado *Andalusian Bipolar Family* (ABiF). Se trata de una investigación longitudinal con familias procedentes de Andalucía (España), que comenzó en 1997, con el objetivo de dilucidar las causas genéticas del trastorno afectivo bipolar. Desde entonces, esta cohorte ha contribuido a una serie de hallazgos clave, que han sido publicados en revistas internacionales. Sin embargo, el conocimiento sobre las bases genéticas del trastorno en estas familias sigue siendo limitado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseguzman@uma.es (J. Guzman-Parra).

¹ Comparten la primera y última autoría.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.03.004>

1888-9891/© 2017 SEP y SEPBB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Guzman-Parra J, et al. El estudio *Andalusian Bipolar Family* (ABiF): protocolo y descripción de la muestra. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.03.004>

Método: El estudio consta de dos fases: en la fase inicial se reclutaron 100 familias con múltiples afectados de trastorno bipolar y otros trastornos del ánimo. La segunda fase del proyecto, actualmente en curso, comenzó en 2013 con el objetivo de realizar un seguimiento de la cohorte de familias reclutadas originalmente. Los objetivos del estudio de seguimiento son: i) recoger nuevos datos clínicos longitudinales; ii) realizar una evaluación neuropsicológica detallada, y iii) obtener una extensa colección de biomateriales para futuros estudios moleculares.

Resultados: El estudio ABiF, por tanto, generará unos recursos valiosos para futuras investigaciones sobre la etiología del trastorno afectivo bipolar; particularmente con respecto a las causas de la alta carga genética del trastorno en las familias con múltiples afectados.

Discusión: Se discute el valor de este enfoque en relación con las nuevas tecnologías para la identificación de factores genéticos de alta penetrancia. Estas nuevas tecnologías incluyen la secuenciación del exoma y del genoma completo, y el uso de células madre pluripotentes inducidas u organismos modelo para la determinación de consecuencias funcionales.

© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Genetic research;
Pedigree;
Mood disorders

The Andalusian Bipolar Family (ABiF) Study: Protocol and sample description

Abstract

Introduction: Here, we present the first description of the Andalusian Bipolar Family (ABiF) Study. This longitudinal investigation of families from Andalusia, Spain commenced in 1997 with the aim of elucidating the molecular genetic causes of bipolar affective disorder. The cohort has since contributed to a number of key genetic findings, as reported in international journals. However, insight into the genetic underpinnings of the disorder in these families remains limited.

Method: In the initial 1997-2003 study phase, 100 multiplex bipolar disorder and other mood disorder families were recruited. The ongoing second phase of the project commenced in 2013, and involves follow-up of a subgroup of the originally recruited families. The aim of the follow-up investigation is to generate: i) longitudinal clinical data; ii) results from detailed neuropsychological assessments; and iii) a more extensive collection of biomaterials for future molecular biological studies.

Results: The ABiF Study will thus generate a valuable resource for future investigations into the aetiology of bipolar affective disorder; in particular the causes of high disease loading within multiply affected families.

Discussion: We discuss the value of this approach in terms of new technologies for the identification of high-penetrance genetic factors. These new technologies include exome and whole genome sequencing, and the use of induced pluripotent stem cells or model organisms to determine functional consequences.

© 2017 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión¹, y se sitúa entre los trastornos que más contribuyen a la carga de enfermedad global^{2,3}. El TB tiene una prevalencia vida de entre un 0,5-1%⁴, y una heredabilidad estimada de aproximadamente un 70%⁵⁻⁷. Los estudios moleculares de genes candidatos y los recientes estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), han identificado los primeros genes de susceptibilidad para el TB^{6,8-13}. Todas las variantes genéticas de riesgo identificadas hasta la fecha son comunes en la población general, y confieren solamente un pequeño riesgo de forma individual. Aunque la identificación de los primeros genes de susceptibilidad es un logro destacado, los investigadores asumen que algunas variantes raras, todavía no identificadas, confieren un

amplio riesgo en el desarrollo del trastorno^{6,14}. Tales variantes pueden explicar, al menos en parte, la elevada carga familiar observada en algunas familias. La detección de estas variantes puede ser de particular importancia para la investigación de las consecuencias funcionales de las variantes genéticas. Estos estudios, a su vez, dilucidarán las vías biológicas que son disfuncionales en el TB. A nivel clínico, las familias que segregan variantes de alto riesgo son particularmente adecuadas para el estudio de los efectos pleiotrópicos, por ejemplo, examinando la diversidad de síntomas clínicos y endofenotipos que están asociados con una variante dada, y analizando las interacciones genes-ambiente. Sin embargo, debido a la disminución del tamaño medio familiar y al aumento de la movilidad de los miembros familiares, el reclutamiento de familias múltiples es problemático, particularmente en Europa y Norteamérica.

En 1997, nuestro grupo inició un estudio con familias múltiples procedentes de Andalucía (España), que supuso la recolección de detallados datos fenotípicos y de biomaterial. El presente informe describe el estudio, y cómo este ha contribuido a hallazgos geneticomoleculares claves en este ámbito. Así mismo, se discute el valor potencial de esta cohorte familiar para futuros estudios sobre la etiología del TB y el papel que jugarán las tecnologías de nueva generación.

Método

Inicio del estudio

El proyecto tuvo su inicio con la identificación de un paciente con TB de origen andaluz ingresado en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Düsseldorf (Alemania), procedente de una familia con múltiples afectados de TB. Dada la importancia de este pedigrí, un neurólogo (GA), con conocimiento de español, confirmó la existencia de la historia familiar con múltiples afectados, y tras contactar con los genetistas psiquiátricos PP y MMN del Instituto de Genética Humana de Bonn (Alemania) y junto a la psiquiatra alemana, con conocimiento de español, MR, del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Bonn (actualmente en el Instituto Central de Salud Mental de la Universidad de Heidelberg, Alemania), se inició una colaboración con los psiquiatras FR y FM del Hospital Regional Universitario de Málaga (España) para iniciar el estudio. Posteriormente, para identificar un mayor número de familias múltiples, esta colaboración fue aumentada para incluir las unidades de salud mental de los siguientes 6 centros de Andalucía: el Hospital Universitario Reina Sofía, el Hospital Provincial de Jaén, el Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz), el Hospital de Puerto Real (Cádiz), el Hospital de Punta Europa de Algeciras (Cádiz), y el Hospital Universitario San Cecilio (Granada).

Cohorte original (fase inicial del estudio, 1997-2003)

Evaluación

El reclutamiento comenzó con casos índices, tanto ambulatorios como ingresados, extendiéndose posteriormente al resto de miembros familiares. La evaluación diagnóstica se realizó mediante la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)*¹⁵; el *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT)*¹⁶; una revisión de las historias clínicas, y entrevistas con los familiares de primer o segundo grado usando la *Family Informant Schedule and Criteria (FISC)*¹⁷. Se asignó el diagnóstico según la mejor estimación por consenso, de acuerdo con el criterio independiente de al menos dos psiquiatras y/o psicólogos, y de acuerdo con los *Research Diagnostic Criteria*¹⁸, y con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*¹⁹. Se evaluó tanto a individuos afectados como a familiares sanos. Durante los primeros 6 años del estudio, el reclutamiento fue llevado a cabo por el mismo neurólogo (GOD) del Hospital Regional Universitario de Málaga. GOD fue entrenado y supervisado por 3 psiquiatras con experiencia (MR, FR y FM) y un genetista (MMN). Las muestras sanguíneas fueron

recogidas de todos los participantes y enviadas al Instituto de Genética Humana de Bonn para la extracción de ADN de sangre completa.

Los protocolos del estudio para la evaluación clínica y la investigación genética fueron aprobados por los comités de ética locales de todos los centros participantes.

Entre 1997 y 2003, se evaluaron un total de 1.174 individuos de 100 familias con múltiples afectados. Se realizaron entrevistas en persona con el SADS en 758 individuos. En 655 de estos 758 individuos, se obtuvo información de hasta 7 de los mejores informantes familiares disponibles usando el FISC. Para 14 individuos solo los datos del OPCRIT estaban disponibles basados en varias fuentes de información. De los 402 individuos adicionales, la información fue obtenida únicamente de los mejores informantes: de 320 individuos con el FISC y de 76 individuos la información obtenida fue tan escasa que no se pudo completar de forma válida el FISC. De 6 miembros familiares adicionales, solo se pudo obtener información sobre el género, relación familiar y estado de la enfermedad. Así pues, había disponible información válida del FISC en 975 individuos. Se recogieron muestras sanguíneas de un total de 732 individuos. La [figura suplementaria 1](#) muestra mediante un diagrama de flujo el reclutamiento de las familias múltiples.

Estudio de seguimiento (2013-en curso)

Para la investigación de seguimiento, el protocolo del estudio se ha ampliado para incluir fenotipos neuropsicológicos y la recolección de biomaterial adicional.

Reevaluación de la muestra

Actualmente se está procediendo a contactar a aquellas familias que habían autorizado su contacto previamente, y así poder obtener su consentimiento informado para participar en el estudio ampliado de seguimiento. En el momento de la redacción de este documento, 4 familias (de entre 4 y 28 miembros) han sido nuevamente contactadas y están siendo evaluadas.

Reevaluación clínica

Una detallada caracterización fenotípica está siendo realizada para cada miembro familiar. Esto implica: i) la *Interview for Psychiatric Genetic Studies (IPGS; Fangerau et al., 2004)*; (ii) un inventario exhaustivo para la caracterización del fenotipo, que incluye la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*²⁰, y el OPCRIT; (iii) una revisión de todos los historiales clínicos, y (iv) entrevistas con los familiares. El diagnóstico clínico es realizado por dos clínicos entrenados por el procedimiento de mejor estimación por consenso. El IPGS permite una evaluación altamente reproducible y estructurada de los diagnósticos DSM-IV; las características sociodemográficas; los síntomas psicopatológicos a lo largo de la vida; la depresión actual; el nivel de funcionamiento previo al inicio del trastorno, en el peor episodio del trastorno a lo largo de la vida, y después de la remisión del último episodio del trastorno; el abuso y dependencia de nicotina y alcohol; el ajuste premórbido; la historia de complicaciones médicas y obstétricas; el tratamiento médico y los efectos secundarios; la personalidad, y los factores medioambientales, tales como la vinculación

Tabla 1 Fenotipos e instrumentos de evaluación clínica empleados en el estudio de seguimiento

Fenotipo	Instrumento de evaluación clínica	Detalles de los instrumentos de evaluación
Entrevista		
Diagnóstico clínico DSM-IV	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)</i> ²⁰	Versión de investigación 2.0
Entrevista familiar	<i>Family Informant Schedule and Criteria (FISC)</i> ¹⁷	Entrevista con los mejores informantes de la familia
Deterioro del funcionamiento social, ocupacional u otras áreas importantes	<i>Global Assessment of Functioning Scale (GAF)</i> ²¹ <i>Functioning Assessment Short Test (FAST)</i> ²²	Puntuación global de funcionamiento entre un 0-100% 24 ítems (escala Likert de 3 puntos) para evaluar el funcionamiento en los periodos peor, mejor y actual
Síntomas afectivos y psicóticos	<i>Operational Criteria in Psychotic Illness (OPCRIT)</i> ¹⁶	Escala de 90 ítems que evalúa la psicopatología afectiva y psicótica
Ritmos circadianos	Versión reducida del <i>Horne and Ostberg Questionnaire</i> ²³	Escala de 5 ítems que evalúa matutinidad y vespertinidad
Historia de enfermedades somáticas y complicaciones obstétricas	<i>Interview for Psychiatric Genetic Studies (IPGS)</i> ²⁴	
Tratamientos pasados/actuales con medicación psicotrópica	<i>Interview for Psychiatric Genetic Studies (IPGS)</i> ²⁴	Evaluación de dosis, respuesta al tratamiento y efectos secundarios
Respuesta al litio	<i>Alda lithium response scale</i> ²⁵	Escala breve de 11 ítems
Agresividad	<i>Life History of Aggression</i> ²⁶	11 ítems, con una escala Likert de 6 puntos, que evalúan agresividad durante e independientemente de los episodios del trastorno
Vinculación parental	<i>Parental Bonding Instrument</i> ²⁷	Dimensiones parentales fundamentales de cuidado y protección
Ajuste premórbido	<i>Premorbid Adjustment Scale (PAS)</i> ²⁸	Grado de cumplimiento de las metas de desarrollo en algunos periodos de la vida antes del desarrollo del trastorno
Eventos vitales	Listado de eventos vitales basado en varias escalas sobre eventos vitales ²⁹⁻³²	79 eventos vitales (EV) para evaluar si los EV ocurren 6 meses antes del inicio de la enfermedad, y si es percibido como causa del trastorno y como agradable, neutral o desagradable
Autoadministradas		
Síntomas psicológicos	<i>Brief Symptom Inventory (BSI)</i> ³³	53 ítems (escala Likert de 5 puntos) para evaluar la carga de síntomas mentales
Depresión en la semana previa	<i>The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)</i> ³⁴	20 ítems (escala Likert de 5 puntos)
Trauma en la infancia	Versión reducida del <i>Childhood Trauma Screener (CTS)</i> ³⁵	Breve <i>screening</i> de 5 ítems (escala Likert 5 puntos)
Personalidad	Versión reducida del <i>Big Five Inventory (BFI-10)</i> ³⁶ ; Escala de Neuroticismo del <i>NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI)</i> ³⁷	10 ítems (escala Likert 5 puntos) para evaluar los 5 grandes factores de personalidad
Impulsividad	<i>Barratt Impulsiveness Scale (BIS)</i> ³⁸	12 ítems (escala Likert 5 puntos)
Consumo y dependencia de alcohol	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)</i> ³⁹	34 ítems (escala Likert 4 puntos)
Consumo y dependencia de nicotina	<i>Fagerström Test of Nicotine Dependence (FTND)</i> ⁴⁰	Cuestionario de 10 ítems desarrollado por la OMS
Autoeficacia	<i>General Self-Efficacy Scale (GSE)</i> ⁴¹	Cuestionario de 10 ítems que evalúa la intensidad de la adicción física a la nicotina
		10 ítems (escala Likert 4 puntos) para evaluar la percepción de autoeficacia

parental y los eventos vitales estresantes y traumáticos. Los fenotipos de interés y los instrumentos de evaluación clínica se muestran en la [tabla 1](#).

Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica comprende pruebas seleccionadas de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB)⁴², así como pruebas de papel y lápiz. Las pruebas utilizadas se detallan en la [tabla 2](#).

Recolección y almacenamiento del biomaterial

Se está recogiendo una muestra de 32,5 ml de sangre para extracción de ADN (20 ml); líneas celulares permanentes como base para células madre pluripotenciales inducidas (iPSCs, por sus siglas en inglés; 8 ml); ARNm (2,5 ml), y expresión de proteínas y metabolómica (2 ml). También son recogidas muestras de cabello para la medida del cortisol en cabello y las hormonas testosterona, progesterona y deshidroepiandrosterona. Las muestras sanguíneas y de cabello son enviadas al laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga, donde las muestras son procesadas y almacenadas de acuerdo con las guías del biobanco. Dependiendo de los experimentos planeados, las muestras son mandadas a los laboratorios que colaboran en el proyecto, como los laboratorios del Instituto Central de Salud Mental en Mannheim, y el Instituto de Genética Humana en Bonn.

Consentimiento informado y aprobación ética

El protocolo del estudio de seguimiento ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga Nordeste) y la reevaluación ha comenzado en esta institución. Los otros centros obtendrán la aprobación por los comités de ética locales, cuando estén listos para el comienzo de la nueva evaluación. El consentimiento informado actualizado aborda con más detalle que el procedimiento original de consentimiento informado las cuestiones éticas que han surgido con los nuevos desarrollos y avances tecnológicos. Entre otros, estos avances permiten la secuenciación completa del genoma en contextos de investigación. Otras cuestiones importantes en términos del consentimiento informado se refieren a la protección de datos, la revelación de hallazgos incidentales o secundarios y la confidencialidad. La confidencialidad y el hecho de compartir información genética con familiares puede considerarse particularmente problemático en casos en los que la secuenciación a gran escala puede generar hallazgos secundarios⁴⁸. Por ejemplo, si una mutación dominante heredada causante de cáncer es identificada como un hallazgo secundario en un miembro de la familia, el portador de la mutación puede no desear compartir esta información con su hijo, incluso aunque el cáncer pueda ser prevenible. Nosotros, por tanto, hemos seguido las guías y recomendaciones actualizadas hasta la fecha, tales como las procedentes del *Ethical and Legal Aspects of Whole Genome Sequencing* (EURAT) y de los debates regulares sobre cuestiones éticas entablados con los representantes de las comisiones de ética europeas, y con filósofos y expertos jurídicos internacionales. Durante el procedimiento de consentimiento informado y con anterioridad a su inclusión, los participantes del estudio ABiF deben indicar si quieren

ser informados o no de potenciales hallazgos incidentales o secundarios. Los participantes deben indicar, también, si dan su permiso para ser nuevamente contactados para posteriores estudios de investigación, por ejemplo, para evaluaciones neuropsicológicas más extensas o pruebas de neuroimagen.

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas

Se llevó a cabo un análisis de las variables sociodemográficas y clínicas de todos los miembros de las familias múltiples empleando: (i) información conjunta del SADS y del OPCRIT, $n = 426$; (ii) información única del SADS, $n = 332$; (iii) información única del OPCRIT, $n = 14$, (iv) o información proveniente únicamente de los mejores informantes, $n = 402$. En la [tabla suplementaria 1](#) aparece un resumen del número total de miembros familiares y de afectados por familia con múltiples afectados y por centro de evaluación. La [tabla 3](#) presenta las características sociodemográficas y clínicas de los miembros familiares, así como por grupos diagnósticos: trastorno depresivo mayor recurrente (TDMR, $n = 169$) y TB (TB-I, $n = 258$; TB-II, $n = 78$; TB no especificado, $n = 18$; trastorno esquizoafectivo tipo bipolar; $n = 1$).

La cohorte de familias múltiples evaluada entre 1997 y 2003 estaba compuesta, según grupos diagnósticos, por 355 casos con TB, 169 casos con TDMR y 650 individuos en la categoría *otros* (trastorno depresivo mayor episodio único, $n = 35$; trastorno depresivo no especificado, $n = 12$; dependencia o abuso de alcohol o drogas, $n = 31$; esquizofrenia, $n = 2$; agorafobia, $n = 2$; y sanos, $n = 569$). Comparados con los pacientes con TDMR, los pacientes con TB mostraron: una duración significativamente mayor de tratamiento ambulatorio continuado; una menor edad de inicio del trastorno psiquiátrico, del primer tratamiento y del primer episodio depresivo; más hospitalizaciones a lo largo de la vida y durante los episodios depresivos; más intentos de suicidio a lo largo de la vida y durante los episodios depresivos, y más delirios durante los episodios depresivos (para más detalles ver la [tabla suplementaria 2](#)). También, con mayor frecuencia los pacientes con TB fueron incapaces de trabajar, debido a problemas psicológicos, durante los 5 años precedentes a la entrevista en comparación con los pacientes con TDMR.

Los análisis de las dimensiones de los síntomas clínicos *manía/excitación*, *depresión*, *desorganización*, *síntomas positivos* y *síntomas negativos* mostraron que los pacientes con TB puntuaron más alto que los pacientes con TDMR en las dimensiones *manía/excitación*, *depresión*, *síntomas positivos* y *negativos* (para más detalles ver la [información y tabla suplementarias 3](#)). En la dimensión *depresión* los ítems *ideación suicida* y *despertar temprano* fueron más frecuentes en el TB que en el TDMR, mientras que *pérdida de energía* y *enlentecimiento* fueron más frecuentes en el TDMR que en el TB.

Hallazgos genéticos moleculares

En la investigación de los genes de riesgo para el TB, una hipótesis plausible es que en las familias múltiples existen variantes genéticas de alta penetrancia y los miembros

Tabla 2 Evaluación neuropsicológica en el seguimiento

Test	Dominio Neuropsicológico	Medida conductual
<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)</i>		
<i>Simple Reaction Time</i>	Tiempo de reacción	Tiempo de reacción a un estímulo
<i>Choice Reaction Time</i>		Tiempo de reacción a dos posibles estímulos
<i>Stop Signal Task</i>	Inhibición de respuesta	Inhibición de respuesta en un test de tiempo de reacción con elección de respuesta
<i>Cambridge Gambling Task</i>	Impulsividad, decisión y conducta de riesgo	Control de la impulsividad y conducta de riesgo en situaciones de elección
<i>Information Sampling Task</i>		Impulsividad y conducta de toma de decisiones
<i>Stockings of Cambridge</i>	Funciones ejecutivas y de planificación	Habilidades de planificación espacial y habilidades motoras
<i>Intra/Extradimensional Shift</i>	Flexibilidad cognitiva	Identificación de patrones y flexibilidad cognitiva y atencional
<i>Pruebas de papel y lápiz</i>		
<i>Trail Making Test</i> ^{43,44}	Velocidad de procesamiento cognitivo y flexibilidad cognitiva	Atención visual y cambio de tarea
<i>Digit Span Forwards and Backwards of the (HAWIE-R)</i> ⁴⁵	Memoria de trabajo	Aprendizaje numérico
<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i> ⁴⁶	Memoria declarativa	Aprendizaje verbal
Test de acentuación de palabras ⁴⁷	Inteligencia premórbida	Lectura de palabras en español infrecuentes y acentuadas irregularmente

Tabla 3 Características sociodemográficas de los individuos de las 100 familias múltiples de la cohorte original (1997-2003) que presentan TB (TB-I, TB-II, TB-NE, SCA-B) y TDMR

	TB (N _{total} = 355) M (DT)	TDMR (N _{total} = 169) M (DT)
<i>Edad en la evaluación</i>	46,40 (16,3)	52.54 (17,5)*
	TB	TDMR
	N (%)	N (%)
<i>Género (femenino)</i>	205 (57,7)	127 (72,2)*
<i>Estado civil</i>		
Casado	242 (68,9)	121 (72,5)
Separado, divorciado	8 (2,3)	0
Viudo	16 (4,6)	17 (10,2)*
Soltero	85 (24,2)	29 (17,4)
<i>Nivel educativo</i>		
Estudios primarios o menos	252 (72,2)	127 (76,5)
Estudios secundarios	73 (20,9)	28 (16,9)
Título universitario	24 (6,9)	11 (6,6)

En *Estado civil* la categoría de referencia para las comparaciones es *Casado* y en *Nivel educativo* es *Estudios primarios o menos*.

DT: desviación típica; M: media; TB: trastorno bipolar; TDMR: trastorno depresivo mayor recurrente; TB-NE: trastorno bipolar no especificado; SCA-B: trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

* Denota diferencias significativas con una $p < 0,05$ (Test de Mann Whitney para variables continuas y Chi-cuadrado para variables categóricas).

afectados de las familias son portadores de estas variantes. Para investigar esto, inicialmente se realizó un análisis de ligamiento con las familias andaluzas más prometedoras. Esta información de ligamiento fue analizada en combina-

ción con familias con múltiples afectados no procedentes de Andalucía.

En las familias andaluzas, los análisis de ligamiento hallaron pruebas de un nuevo locus susceptible en el cromosoma 1p35-p36, y suministraron apoyo a un locus esta-

blecido en el cromosoma 6q21-q24⁴⁹. En análisis combinados con muestras familiares de otros países, se obtuvo evidencia de vinculación para la región pseudoautosómica 1Xp22.3/Yp11.3⁵⁰. Usando una aproximación por covarianza, se generó evidencia sugestiva para la vinculación de los síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo en TB con los locus 1q32.3, 7p13 y 20q13.31⁵¹. En el primer estudio genético amplio de ligamiento en TB, en el cual se comprobó la interacción entre *loci* genómicos en familias de diferentes países —incluyendo pedigrees del estudio ABiF—, se generó evidencia de epistasis genética entre las regiones de los cromosomas 6q y 2q⁵². Lamentablemente, el paradigma de ligamiento no ha conducido a la identificación inequívoca de *loci* cromosómicos asociados con el TB. Incluso si existiera un efecto genético de alta penetrancia en familias individuales, la coincidencia de tales *loci* entre familias es probablemente demasiado baja para permitir una replicación consistente de los hallazgos de ligamiento entre las diferentes muestras.

Los primeros resultados genéticos moleculares consistentes para el TB han sido generados por los GWAS. Los pacientes índices de las familias andaluzas se sometieron a genotipado amplio de los polimorfismos de un solo nucleótido y estos datos fueron posteriormente incluidos en análisis internacionales a mayor escala. Estos GWAS han generado evidencia de la participación de regiones cromosómicas que albergan genes como el NCAN, ANK3, ODZ4, TRANK1, ADCY2 y una región entre MIR2113 y POU3F2^{9,11}.

Discusión

En este trabajo, se presenta la primera descripción del estudio ABiF y se proporciona un análisis sociodemográfico y clínico de la cohorte original de familias con múltiples afectados, un resumen de los estudios genéticos y de los hallazgos relevantes a los cuales esta cohorte ha contribuido y un amplio protocolo de reevaluación de las familias múltiples.

Con respecto a las diferencias sociodemográficas y clínicas entre TB y TDMR, otros autores previamente han informado de resultados similares. Dichos estudios encontraron que las siguientes características fueron más frecuentes en el TB en comparación con el TDMR: (i) menor edad de inicio⁵³⁻⁵⁸; (ii) conducta suicida^{57,59}; (iii) síntomas psicóticos^{56,58,60,61}; (iii) hospitalizaciones^{53,54,56,61}; (iv) deterioro del funcionamiento social⁵⁴; (v) abuso de alcohol^{53,54,57}, y (vi) síntomas depresivos⁵⁴. Los presentes hallazgos están, por tanto, alineados con los resultados obtenidos en otros estudios que comparan TB y TDMR en muestras de tipo no familiar. Sin embargo, el presente análisis no pudo replicar las siguientes diferencias observadas en estudios previos: (i) más episodios depresivos en el TB^{53,56-58,60,62}; (ii) episodios depresivos más cortos en el TB^{53,55,60}, y (iii) más ciclotimia en el TB⁵⁷.

Con respecto a los hallazgos genéticos, a pesar del éxito de los GWAS, la mayoría de las variantes genéticas del TB todavía están a la espera de ser identificadas y la investigación con pedigrees extensos con múltiples miembros familiares afectados está experimentando un verdadero renacimiento en la investigación sobre mutaciones raras⁶³⁻⁶⁶. Actualmente, se están llevando a cabo esfuerzos de secuenciación para la identificación de estas variantes raras de alta penetrancia, y estos esfuerzos están siendo facilitados por el uso de nuevas tecnologías de secuenciación del ADN. Desde la finalización del proyecto genoma humano en 2003, se ha hecho un progreso extraordinario en el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación, y la disponibilidad de las denominadas tecnologías de secuenciación de última generación (NGS, por sus siglas en inglés) hace más eficiente y asequible la secuenciación del exoma a gran escala (que contiene todas las secuencias que codifican proteínas) o la secuenciación amplia del genoma (*genome-wide sequencing*)⁶⁷. Sin embargo, es una tarea desafiante confirmar una asociación definitiva con la enfermedad, debido a la rareza de las mutaciones individuales y a la general abundancia de variaciones raras neutrales en el genoma⁶⁸. Más allá de la identificación de algunas mutaciones en un mismo gen, la investigación de la segregación familiar será un aspecto importante en este tipo de investigación, y la muestra del estudio ABiF proporcionará un recurso muy valioso para ello.

La observación de mutaciones implicadas en un número determinado de familiares también abre la posibilidad de explorar el espectro fenotípico asociado con una mutación particular. La evaluación de las funciones neuropsicológicas puede permitir la comprensión de los procesos funcionales subyacentes, como los conceptualizados en los *Research Domain Criteria* (RDoC)⁶⁹, y puede, por lo tanto, generar hipótesis para futuros estudios funcionales. Una vez que las variantes raras han sido identificadas, su función puede ser testada de varias formas, incluyendo análisis bioinformáticos y el uso de modelos animales como, por ejemplo, el ratón. No obstante, la completa replicación en el ratón de la compleja constitución genética de un paciente particular es imposible. Aquí, las iPSCs de estos pacientes ofrecen un gran potencial⁷⁰. En un estudio reciente, se generaron iPSCs de miembros familiares de un antiguo pedigree Amish con y sin TB y se demostraron efectos funcionales y cambios de expresión⁶⁵. La adquisición de células sanguíneas, que posteriormente pueden ser transformadas en iPSCs, es por lo tanto un aspecto importante del estudio de seguimiento ABiF. Además, la amplia colección de biomateriales, incluyendo ARNm, proteínas y cabello, permitirá la investigación de cambios funcionales a diversos niveles biológicos *in vivo* y la exploración de estos cambios como potenciales biomarcadores. En resumen, los datos fenotípicos y los biomateriales obtenidos dentro del estudio ABiF representan un recurso prometedor para futuras investigaciones sobre la etiología del TB.

La observación de mutaciones implicadas en un número determinado de familiares también abre la posibilidad de explorar el espectro fenotípico asociado con una mutación particular. La evaluación de las funciones neuropsicológicas puede permitir la comprensión de los procesos funcionales subyacentes, como los conceptualizados en los *Research Domain Criteria* (RDoC)⁶⁹, y puede, por lo tanto, generar hipótesis para futuros estudios funcionales. Una vez que las variantes raras han sido identificadas, su función puede ser testada de varias formas, incluyendo análisis bioinformáticos y el uso de modelos animales como, por ejemplo, el ratón. No obstante, la completa replicación en el ratón de la compleja constitución genética de un paciente particular es imposible. Aquí, las iPSCs de estos pacientes ofrecen un gran potencial⁷⁰. En un estudio reciente, se generaron iPSCs de miembros familiares de un antiguo pedigree Amish con y sin TB y se demostraron efectos funcionales y cambios de expresión⁶⁵. La adquisición de células sanguíneas, que posteriormente pueden ser transformadas en iPSCs, es por lo tanto un aspecto importante del estudio de seguimiento ABiF. Además, la amplia colección de biomateriales, incluyendo ARNm, proteínas y cabello, permitirá la investigación de cambios funcionales a diversos niveles biológicos *in vivo* y la exploración de estos cambios como potenciales biomarcadores. En resumen, los datos fenotípicos y los biomateriales obtenidos dentro del estudio ABiF representan un recurso prometedor para futuras investigaciones sobre la etiología del TB.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.03.004>.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5(TM)). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575-86.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
5. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1654-62.
6. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13:537-51.
7. Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet*. 2012;3:118.
8. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:197-207.
9. Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M, Miró X, Strohmaier J, et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet*. 2011;88:372-81.
10. Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*. 2008;40:1056-8.
11. Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun*. 2014;5:3339.
12. Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:558-69.
13. Sklar P, Ripke S, Scott L, Andreassen O, Group PGCBDW, Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43:977-83.
14. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168:253-6.
15. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:837-44.
16. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:764-70.
17. Mannuzza S., Fyer A.J., Endicott J.K.D. Family Informant Schedule and Criteria (FISC). Anxiety Di. New York; 1985.
18. Spitzer RL. Research diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:773.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR (Text Revision) (Diagnostic & statistical manual of mental disorders (DSM Hardcover)). American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for Axis I DSM-IV disorders. Patient Ed (SCID-I/P, vs 20); 1994.
21. Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 1995;36:267-75.
22. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
23. Chelminski I, Petros TV, Plaud JJ, Ferraro FR. Psychometric properties of the reduced Horne and Ostberg questionnaire. *Pers Individ Dif*. 2000;29:469-78.
24. Fangerau H, Ohlraun S, Granath RO, Nöthen MM, Rietschel M, Schulze TG. Computer-assisted phenotype characterization for genetic research in psychiatry. *Hum Hered*. 2004;58:122-30.
25. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63:942-7.
26. Coccaro EF, Berman ME, Kavoussi RJ. Assessment of life history of aggression: Development and psychometric characteristics. *Psychiatry Res*. 1997;73:147-57.
27. Parker G. The parental bonding instrument. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1990;25:281-2.
28. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of pre-morbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8:470-84.
29. Brown GW, Harris T. Social origins of depression: A study of psychiatric disorder in women. Abingdon, Oxfordshire; New York, NY: Routledge; 2012.
30. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967;11:213-8.
31. Paykel ES, Prusoff BA, Myers JK. Suicide attempts and recent life events. A controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;32:327-33.
32. Yeaworth RC, McNamee MJ, Pozehl B. The Adolescent Life Change Event Scale: Its development and use. *Adolescence*. 1992;27:783-802.
33. Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: An introductory report. *Psychol Med*. 1983;13:595-605.
34. Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
35. Grabe HJ, Schulz A, Schmidt CO, Appel K, Driessen M, Wingenfeld K, et al. A brief instrument for the assessment of childhood abuse and neglect: The childhood trauma screener (CTS). *Psychiatr Prax*. 2012;39:109-15.
36. Rammstedt B, John OP. Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *J Res Pers*. 2007;41:203-12.

37. Scandell DJ. Development and initial validation of validity scales for the NEO-Five Factor Inventory. *Pers Individ Dif*. 2000;29:1153–62.
38. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51:768–74.
39. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary Care. 2nd ed. World Health Organization; 2006.
40. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119–27.
41. Schwarzer R, Jerusalem M. Generalized self-efficacy scale. En: Weinman J, Wright S, Johnston M, editores. Measures in health psychology. A user's portfolio. Causal and control beliefs. Windsor, UK: Nfer-Nelson; 1995. p. 35–7.
42. Sahakian BJ, Owen AM. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: Discussion paper. *J R Soc Med*. 1992;85:399.
43. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1:2277–81.
44. Battery AIT. Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
45. Tewes U, Wechsler D. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R. Huber; 1991.
46. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test-Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clin Neuropsychol*. 1998;12:43–55.
47. Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, Salvador R, Sans-Sansa B, Sarró S, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res*. 2011;128:175–6.
48. Lucassen A, Parker M. Confidentiality and sharing genetic information with relatives. *Lancet*. 2010;375:1507–9.
49. Schumacher J, Kaneva R, Jamra RA, Orozco Diaz G, Ohlraun S, Milanova V, et al. Genomewide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-p36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1102–11.
50. Flaquer A, Jamra RA, Etterer K, Díaz GO, Rivas F, Rietschel M, et al. A new susceptibility locus for bipolar affective disorder in PAR1 on Xp22.3/Yp11.3. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153:1110–4.
51. Hamshere ML, Schulze TG, Schumacher J, Corvin A, Owen MJ, Jamra RA, et al. Mood-incongruent psychosis in bipolar disorder: Conditional linkage analysis shows genome-wide suggestive linkage at 1q32.3, 7p13 and 20q13.31. *Bipolar Disord*. 2009;11:610–20.
52. Abou Jamra R, Fuerst R, Kaneva R, Orozco Diaz G, Rivas F, Mayoral F, et al. The first genomewide interaction and locus-heterogeneity linkage scan in bipolar affective disorder: Strong evidence of epistatic effects between loci on chromosomes 2 q and 6q. *Am J Hum Genet*. 2007;81:974–86.
53. Angst J, Gamma A, Bowden CL, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, et al. Evidence-based definitions of bipolar-I and bipolar-II disorders among 5,635 patients with major depressive episodes in the Bridge Study: Validity and comorbidity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263:663–73.
54. Moreno C, Hasin DS, Arango C, Oquendo MA, Vieta E, Liu S, et al. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Bipolar Disord*. 2012;14:271–82.
55. Parker G, Fletcher K, McCraw S, Futeran S, Hong M. Identifying antecedent and illness course variables differentiating bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *J Affect Disord*. 2013;148:202–9.
56. Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Clinical and demographic features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Res*. 2002;112:195–210. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00227-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00227-5).
57. Tondo L, Visioli C, Preti A, Baldessarini RJ. Bipolar disorders following initial depression: Modeling predictive clinical factors. *J Affect Disord*. 2014;167:44–9.
58. Xiang YT, Zhang L, Wang G, Hu C, Ungvari GS, Dickerson FB, et al. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disord*. 2013;15:199–205.
59. Bottlender R, Jäger M, Strauß A, Möller HJ. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250:257–61.
60. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2008;192:388–9.
61. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: A comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:212–6.
62. Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Corry J, Wright A, et al. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *Br J Psychiatry*. 2011;199:303–9.
63. Fears SC, Service SK, Kremeyer B, Araya C, Araya X, Bejarano J, et al. Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:375–87.
64. Kember RL, Georgi B, Bailey-Wilson JE, Stambolian D, Paul SM, Bućan M. Copy number variants encompassing Mendelian disease genes in a large multigenerational family segregating bipolar disorder. *BMC Genet*. 2015;16:27.
65. Kim KH, Liu J, Galvin RJS, Dage JL, Egeland JA, Smith RC, et al. Transcriptomic analysis of induced pluripotent stem cells derived from patients with bipolar disorder from an old order amish pedigree. *PLoS One*. 2015;10:e0142693.
66. Kremeyer B, García J, Muller H, Burley MW, Herzberg I, Parra MV, et al. Genome-wide linkage scan of bipolar disorder in a Colombian population isolate replicates loci on chromosomes 7p21-22, 1p31, 16p12 and 21q21-22 and identifies a novel locus on chromosome 12q. *Hum Hered*. 2011;70:255–68.
67. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17:333–51.
68. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2013;491:56–65.
69. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167:748–51.
70. Falk A, Heine VM, Harwood AJ, Sullivan PF, Peitz M, Brüstle O, et al. Modeling psychiatric disorders: From genomic findings to cellular phenotypes. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1167–79.